

Digitalistherapie

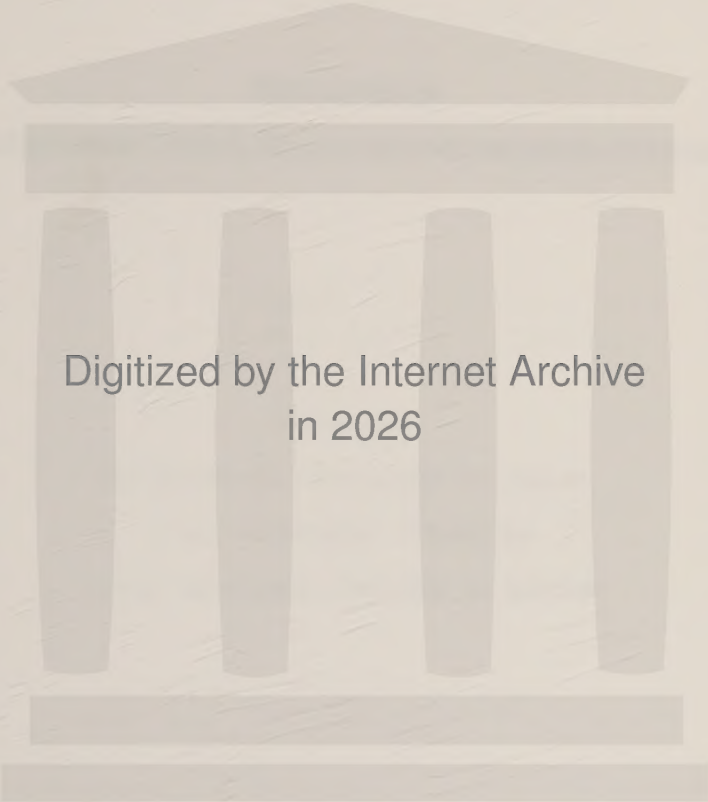
Verschreibungshäufigkeit,
Serumkonzentrationen und Auslaßversuch

Claus Krüger

Disbui. München

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Vorstand: Professor Dr. med. N. Zöllner

Digitalistherapie

Verschreibungshäufigkeit, Serumkonzentrationen und Auslaßversuch

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Claus Krüger

aus

Witten

Jahr

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

BerichterstatterProf. Dr. H. Holzgreve
Prof. Dr. N. Zöllner

MitberichterstatterProf. Dr. S. Steinbeck

Mitbetreuung durch den promovierten
MitarbeiterPriv.-Doz. Dr. M. Middeke

DekanProf. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung7. 4. 1988

INHALTSVERZEICHNIS

A.	Einleitung	5
B.	Literaturübersicht	8
C.	Ziel der Studie	18
D.	Patienten und Methodik	19
D.1.	Patientenkollektiv	19
D.2.	Methodik	20
D.2.1.	Patientenauswahl	20
D.2.2.	Ausschlußkriterien	21
D.2.3.	Bestimmung der Serumdigoxinkonzentration	22
D.3.	Durchführung der Absetzstudie	22
D.3.1.	Studienbeginn	22
D.3.2.	Eingangsuntersuchung	23
D.3.3.	Studienablauf	23
D.3.3.1.	Erste Nachuntersuchung	23
D.3.3.2.	Abschlußuntersuchung nach 12 Wochen	24
D.5.	Statistik	25
E.	Ergebnisse	26
E.1.	Gesamtkollektiv	26
E.2.	Digitalisierte Patienten	27
E.2.1.	Alters- und Geschlechtsverteilung	27
E.2.2.	Serumdigoxinkonzentration	29
E.2.3.	Diagnosen	30
E.2.3.1.	Patienten mit Serumdigoxinkonzentration $< 0,8$ ng/ml	30
E.2.3.2.	Patienten mit Serumdigoxinkonzentration $\geq 0,8$ ng/ml	35
E.2.3.3.	Patienten mit Serumdigoxinkonzentration $> 2,0$ ng/ml	39
E.2.3.4.	Diagnosen der digitalisierten Patienten	40
E.3.	Digitalisabsetzstudie	42
E.3.1.	Patienten	42
E.3.1.1.	Altersverteilung der Studienpatienten	42
E.3.1.2.	Diagnosen der Studienpatienten	43
E.3.1.3.	Begleitmedikation der Studienpatienten	44
E.3.1.4.	Daten zur Digoxintherapie	44
E.3.2.	Verlauf der Digitalisabsetzstudie	45
E.3.3.	Ergebnisse	46
E.3.3.1.	Subjektive Beschwerden	46
E.3.3.2.	Klinischer Befund	47
E.3.3.2.1.	Blutdruck	48
E.3.3.2.2.	Atemfrequenz	48
E.3.3.2.3.	Körpergewicht	48
E.3.3.2.4.	Herzinsuffizienzzeichen	49
E.3.3.2.5.	Lebergröße	49

E.3.3.3.	Elektrokardiogramm	49
E.3.3.4.	Echokardiogramm	52
E.3.3.5.	Röntgen - Thorax	54
E.3.3.6.	Laborwerte	55
E.3.3.7.	Nachuntersuchung nach sechs Monaten	56
F.	Diskussion	57
F.1.	Gesamtkollektiv	57
F.2.	Serumdigoxinkonzentration	58
F.3.	Absetzstudie	63
F.3.1.	Patientenauswahl	63
F.3.2.	Verlauf der Absetzstudie	64
G.	Zusammenfassung	66
H.	Literaturverzeichnis	67
	Danksagung	74
	Lebenslauf	75

A. EINLEITUNG

Seit einigen Jahrtausenden sind herzoglykosidhaltige Pflanzen als wirksame Gifte und Therapeutika bekannt. Schon die Römer benutzten sie als Diuretikum, Herztonikum und Gift (51). Seit der ersten systematischen Anwendung durch W. Withering (1741 - 1799) sind mehr als 200 Jahre vergangen. Withering schrieb damals sein berühmtes Buch: "An account of the foxglove and some of its medical uses; with practical remarks on dropsy and other diseases." (106).

Nach allgemein gültiger Auffassung wurde mit dieser Arbeit die Digitalisanwendung bei der Herzinsuffizienz begründet. Withering beschrieb darin die Wirksamkeit des Fingerhuts bei Wassersucht und die bei der Behandlung auftretende Pulsverlangsamung, ohne über den Wirkungsmechanismus weitere Angaben machen zu können. Er weist auf Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle hin, die bei längerer Anwendung größerer Mengen dieses Mittels auftreten können. Dieses 1785 erschienene Buch über die medizinische Verwendung des Fingerhuts fand bald Beachtung über England hinaus und machte Witherings Namen bekannt. Schon 1786 erschien in Leipzig die erste deutsche Übersetzung.

Die primär kardiale Wirkung von Digitalis wurde jedoch erst im Jahre 1799 von Ferriar (51) beschrieben. Er wies darauf hin, daß die diuretische Wirkung von Digitalis eine Folge der kardialen Wirkung des Mittels ist. Erst zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde durch Arbeiten von Cushney, Mackenzie und Lewis die gezielte Digitalistherapie bei Vorhofflimmern eingeführt (51). Von Pratt und Kristiane (1918 und 1919) stammen die ersten Fallbeschreibungen über die Wirkung von Digitalis bei Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus (51).

In den letzten Jahrzehnten hat sich Digitalis als Therapeutikum der ersten Wahl bei der Herzinsuffizienz und bei Vorhofflimmern etabliert. 1976 wurde die Zahl der in England digitalisierten Patienten auf 300.000 geschätzt (92). Heute führen zwei Digitalispräparate die Liste der zehn meistverkauften Fertigarzneimittel in der Bundesrepublik an (100). Das Spektrum der Indikationen hat sich in den letzten Jahrzehnten eher noch erweitert. Das Altersherz und die Belastungsherzinsuffizienz gelten nach wie vor in weiten Kreisen der deutschen Ärzteschaft als Indikationen für eine Digitalistherapie. Auch die koronare Herzerkrankung ohne manifeste Herzinsuffizienz ist für viele Ärzte eine Indikation zur Digitalisierung (63, 92). Patienten, die einmal Digitalis erhalten haben, werden oft lebenslang mit Herzglykosiden behandelt.

Die Kritik dieser Verschreibungsgewohnheiten setzt an mehreren Punkten an:

1. Ohne ersichtlichen Grund wird in der Bundesrepublik um ein vielfaches öfter digitalisiert als in England oder den USA. Nach Schüren und Rietbrock (92) sind bei uns vier Millionen Patienten, in England bei etwa gleicher Bevölkerungszahl jedoch nur 300.000 Patienten und in den USA bei vierfach größerer Einwohnerzahl nur die Hälfte, nämlich 2 Millionen Patienten digitalisiert.
2. Während an der Wirksamkeit von Digitalisglykosiden bei akut dekompenzierter Herzinsuffizienz und bei absoluter Tachyarrhythmie infolge Vorhofflimmerns aufgrund zahlreicher Studien kein Zweifel besteht, ist die Langzeitwirkung von Digitalispräparaten jedoch keineswegs zuverlässig belegt.
3. Digitalispräparate stehen an der Spitze derjenigen Medikamente, deren toxische Nebenwirkungen zur stationären Behandlungen führen (59). Dabei schwanken die Zahlen über Digitalisintoxikationen beachtlich. Noch 1971 und 1975 gaben Beller et al. (5) Digitalisintoxikationen mit 15 %, Nebenwirkungen mit 25 % und Todesraten der intoxikierten Patienten mit 3 - 21 % an. Andere Untersuchungen, vor allem jüngerer Datums, zeigen allerdings geringere Intoxikationsraten (50, 92).

4. Sehr umstritten ist die Frage, ob Digitalisglykoside bei der koronaren Herzkrankung ohne manifeste Herzinsuffizienz schädlich wirken. In einer Studie von Moss et al. (76) wird eine erhöhte Mortalität bei Digitalisierung nach Herzinfarkt beschrieben. Allerdings konnte die Coronary Artery Study (90) diesen Befund nicht bestätigen.

In einem Editorial des British Medical Journal wurde 1979 die Hypothese aufgestellt, daß Digitalisglykoside, würden sie heute als neue Substanzklasse eingeführt, wahrscheinlich als zu toxisch abgelehnt und nicht zugelassen würden(19).

Auf Grund der oben beschriebenen Probleme, die besonders in Deutschland die Therapie mit Herzglykosiden belasten, ist in der letzten Zeit eine kontroverse Diskussion über den Sinn und Nutzen einer Digitalisierung entstanden.

In der vorliegenden Studie sollte daher zu folgenden Fragen Stellung genommen werden:

1. Wie groß ist die Digitalisierungsquote im eingehenden Patientengut einer medizinischen Poliklinik?
2. Wieviele Patienten haben eine Serumdigoxinkonzentration im therapeutischen Bereich?
3. Wieviele der Patienten mit Digoxinkonzentrationen im therapeutischen Bereich, aber ohne sichere Indikationen für eine Digitalistherapie, können Digoxin ohne nachteilige Folgen absetzen?

B. LITERATURÜBERSICHT

Nach Schüren und Rietbrock (92) werden in der Bundesrepublik Deutschland Digitalisglykoside 8 - 10 mal häufiger verordnet als in anderen westlichen Ländern. Die Autoren diskutieren die Gründe für diese größere Verschreibungshäufigkeit von Digitalispräparaten in der BRD. Ihrer Meinung nach scheiden eine exaktere Erfassung der Digitalisbedürftigkeit oder ein häufigeres Auftreten digitalispflichtiger Erkrankungen, also ein höherer Bedarf im Vergleich zu anderen Ländern aus. Sie kommen vielmehr zu der Schlußfolgerung, daß die Gründe für die hohe Digitalisierungsrate eine zu häufige Indikationsstellung und eine unkritische Verschreibungspraxis sind. Friebe (33) kommt in seiner Arbeit zu ähnlichen Zahlen über die Verschreibungshäufigkeit im internationalen Vergleich.

Die meisten kritischen Berichte und Absatzstudien kommen aus dem angelsächsischen Sprachraum, obwohl gerade in diesen Ländern die Verschreibungshäufigkeit ohnehin schon gering ist. Eine Übersicht über die bisher veröffentlichten Absatzstudien gibt Tabelle 1 (s. Seite 17).

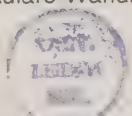
Die Indikation für eine Dauerdigitalisierung wird zunehmend in Frage gestellt. Starr und Luchy (98), Hull und Mackintosh (53) und Dall (21) bestreiten den Nutzen einer Digitalisierung bei Patienten im Sinusrhythmus ohne manifeste Herzinsuffizienz.

Starr und Luchy (98) führten schon 1969 eine Digitalisabsatzstudie bei 6 Patienten über vier Wochen durch. Wenig später setzte Dall (21) die Digoxinmedikation bei 59 Patienten ab und teilte sie in zwei Gruppen ein. In der Gruppe A waren nur Patienten mit einer eindeutigen Indikation für eine Digitalismedikation, z.B. Tachykarrhythmie und Herzinsuffizienz. In dieser Gruppe mußte die Medikation bei 56% der Patienten wieder angesetzt werden. In der Gruppe B waren 44 Patienten ohne eine eindeutige Indikation für eine Digitalisme-

dikation. Bei allen Patienten konnte Digitalis über eine Beobachtungsdauer von 13 Wochen ohne negative Folgen abgesetzt werden. Hull und Mackintosh (53) entzogen die Digitalismedikation 17 Patienten, von denen keiner innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 12 Wochen eine Herzinsuffizienz entwickelte. Allerdings wurden Diuretika und Antihypertensiva bei 10 der 17 Patienten vermehrt eingesetzt.

Diese älteren Studien wurden an nur relativ kleinen Kollektiven durchgeführt, haben teilweise methodische Mängel oder gehen auf bestimmte bedeutsame Aspekte der Diskussion um die Digitaliswirkung nicht ein. So werden keine Serumdigoxinbestimmungen vor dem Absetzen der Medikation durchgeführt, Patienten mit Sinusrhythmus und Vorhofflimmern nicht getrennt beurteilt, die Auswahlkriterien für die Studienpatienten ungenügend festgelegt oder die Dauer der vorausgegangenen Digitaliseinnahme unberücksichtigt gelassen. Zahlreiche spätere Studien gehen in unterschiedlicher Weise auf diese Fragen ein, führen aber zu teils widersprüchlichen Schlußfolgerungen.

Die Wirkung von Digitalisglykosiden wurde grundsätzlich unter zwei verschiedenen Blickwinkeln überprüft: kann man eine kardiale Wirkung nach Verordnung von Digitalis nachweisen bzw. kann man eine laufende Digitalismedikation ohne Folgen absetzen? Crawford und Karliner (19) beschreiben in einer Studie den positiven Effekt von Digitalis auf die Ventrikelfunktion von Herzgesunden, nachgewiesen im Echokardiogramm. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz weisen Davidson und Gibson (22), Anonymous (1), O'Rourke et al. (86), Crawford und Karliner (19), Fonrose et al. (33), Dobbs und Dobbs (24) sowie Arnold et al. (2) auch nach Langzeitanwendung einen positiven Effekt von Digitalis auf Auswurf fraktion, Sinuszeitintervall und circumferentielle Faserverkürzung nach. Die Autoren folgern daraus, daß eine Dauerdigitalisierung indiziert und wirkungsvoll sein kann. Auch bei Patienten nach Herzinfarkt konnten O'Rourke et al. (86) einen positiven Effekt von Digitalis auf die Größe des linken Ventrikels und die ventrikuläre Wandbewegung nachweisen.



Arnold et al. (2) untersuchten neun Patienten, die jahrelang Digitalispräparate erhalten hatten. Sie wiesen durch Absetzen und Wiederansetzen der Medikation eine Verschlechterung der linksventrikulären Leistung nach Absetzen von Digitalis nach. Als Parameter dienten das Schlagvolumen, die laevographisch ermittelte Auswurffraktion und der pulmonale Kapillardruck. Diese hämodynamischen Meßwerte wurden jedoch nur mit denen, die unmittelbar nach Wiederansetzen der Digitalismedikation ermittelt wurden, verglichen, so daß nur eine akute Digitaliswirkung nachgewiesen wurde. Bei Fonrose et al. (33) traten in einer Absetzstudie innerhalb von 16 Wochen bei 16 von 31 Patienten, die langjährig mit Digitalis behandelt worden waren, die Zeichen einer manifesten Herzinsuffizienz auf. 15 von 31 (48%) Patienten konnten auf Dauer ohne Digitalismedikation bleiben. Die Serumdigoxinkonzentration seiner Studienpatienten betrug 0,2 bis 2,7 ng/ml. Die Patienten waren zwischen 64 und 92 Jahre, im Mittel 83 Jahre alt. Aufgrund dieser Studie mit einem sorgfältig ausgesuchten Patientengut kommen Fonrose et al. zu der Schlußfolgerung, daß Digitalis auch bei Langzeitmedikation wirksam ist, daß jedoch zu viele Patienten ohne zwingende Indikation digitalisiert werden.

Dobbs et al. (23) führten eine Absetzstudie an 44 Patienten durch. Von 33 Patienten mit Sinusrhythmus und ohne Zeichen einer manifesten Herzinsuffizienz kamen nur zwei Drittel ohne Digitalismedikation aus. Die Studie dauerte sechs Wochen. In dieser Zeit entwickelten 12 Patienten eine manifeste Herzinsuffizienz. Eine zweite Gruppe mit 13 Patienten hatte zu Beginn der sechswöchigen Studie Vorhofflimmern. Von ihnen entwickelten 4 Patienten eine manifeste Herzinsuffizienz nach Absetzen von Digitalis. Bei diesen Patienten wiesen die Autoren eine Inotropiesteigerung nach Wiederansetzen der Digitalismedikation nach. Die Serumdigoxinkonzentrationen lagen bei allen Studienpatienten vor Beginn der Studie über 0,8 ng/ml.

Johnston und Mc Devitt (56) verglichen die Serumdigoxinkonzentrationen von 50 Patienten vor und acht Tage nach der stationären Aufnahme, ohne daß die von den Patienten angegebene Digitalisdosierung geändert wurde. Nach acht

Tagen hatten 18 (36 %) Patienten höhere Serumkonzentrationen, 7 (14 %) Patienten niedrigere Serumkonzentrationen und bei der anderen Hälfte der Patienten blieb die Serumdigoxinkonzentration unverändert. Johnston et al. schließen daraus, daß 50 % der Patienten "non compliant" waren, das heißt, ihre Digitalismedikation unzureichend eingenommen hatten. Dabei hatten 14 (28 %) Patienten eine Serumdigoxinkonzentration unter 0,8 ng/ml oder über 2,0 ng/ml, lagen also nicht im therapeutischen Bereich.

Später führten Johnston und Mc Devitt (57) eine Digitalisabsetzstudie durch. Die Studiendauer betrug 13 Wochen. Die Autoren teilten die Patienten in zwei Gruppen ein. In der ersten Gruppe waren 34 Patienten im Sinusrhythmus mit einer Serumdigoxinkonzentration unter 0,8 ng/ml. Nach Absetzen der Digitalismedikation kam es bei keinem Patienten aus dieser Gruppe zu einer manifesten Links- oder Rechtsherzinsuffizienz. Nur ein Patient entwickelte eine Tachyarrhythmie. In der zweiten Gruppe waren 22 Patienten im Sinusrhythmus mit Serumdigoxinkonzentrationen im therapeutischen Bereich (zwischen 0,8 ng/ml und 2,0 ng/ml). Von diesen Patienten dekompensierten 7 nach Absetzen von Digitalis. Fünf von ihnen entwickelten Vorhofflimmern, zwei Patienten entwickelten eine manifeste Herzinsuffizienz, blieben jedoch im Sinusrhythmus. Bei zweien dieser sieben dekompensierten Patienten konnten Johnston und Mc Devitt eine Verbesserung der Inotropie nach Wiederansetzen der Digitalismedikation nachweisen. Die Autoren kommen zu folgendem Gesamtergebnis: Von 56 digitalisierten Patienten brauchen 48 (86 %) Patienten ihre Digitalismedikation nicht. Von den Patienten mit einer Serumkonzentration kleiner 0,8 ng/ml können 97,1 % (33 von 34 Patienten) auf ihre Digitalismedikation verzichten.

Die Liverpool Therapeutics Group (73) legte eine Studie vor, in der 391 Patienten erfasst wurden. Es wurde bei allen Patienten eine Serumdigoxinbestimmung durchgeführt. 159 (40,7 %) Patienten hatten eine Serumdigoxinkonzentration unter 0,8 ng/ml. 195 (49,3 %) Patienten hatten eine Konzentration im therapeutischen Bereich zwischen 0,8 ng/ml und 2,0 ng/ml. 37 (7 %) Patienten

hatten eine Serumkonzentration über 2,0 ng/ml. Nach klinischen Kriterien wurde entschieden, bei welchen Patienten die Digitalisdosis erhöht ($n = 47$; 12 %), bei welchen die Dosis belassen ($n = 47$; 12 %) oder reduziert ($n = 24$; 6,1 %) werden sollte. Bei 89 (22,8 %) Patienten, die alle eine Serumdigoxinkonzentration kleiner 0,8 ng/ml hatten, wurde die Digitalismedikation ganz abgesetzt. Im Verlauf von acht Wochen trat bei keinem dieser 89 Patienten, die alle im Sinusrhythmus waren und keine manifeste Herzinsuffizienz hatten, eine kardiale Verschlechterung auf.

Angesichts der Diskussion um die Digitalisbedürftigkeit des Altersherzens ist interessant, daß verschiedentlich auch Absetzstudien bei Patienten im höheren Lebensalter durchgeführt wurden. Krakauer und Petersen (62) ermittelten, daß von 542 geriatrischen Patienten 13,8 % digitalisiert waren. Aus dieser Gruppe wurden 22 Patienten mit Sinusrhythmus für eine Absetzstudie ausgewählt, ohne daß die Auswahlkriterien genannt werden. Die Digitalismedikation wurde abgesetzt und eine Nachbeobachtung über 26 Wochen angeschlossen. 16 Patienten zeigten während der gesamten Studiendauer keine Herzinsuffizienzzeichen und entwickelten kein Vorhofflimmern. Ein Patient starb sechs Wochen nach dem Absetzen von Digitalis an einem Myokardinfarkt, während drei Patienten eine manifeste Herzinsuffizienz entwickelten. Bei diesen drei Patienten und - ohne einen aus der Publikation ersichtlichen Grund - bei zwei weiteren wurde die Digitalismedikation wieder angesetzt.

Sommers et al. (98) führten ebenfalls eine Digitalisabsetzstudie an 20 geriatrischen Patienten mit Sinusrhythmus durch. Die Serumdigoxinkonzentration betrug im Durchschnitt 1,17 ng/ml. 7 Patienten hatten eine Serumdigoxinkonzentration unter 0,8 ng/ml. Bei allen Patienten wurde die Digitalismedikation abgesetzt. Nach einer Studiendauer von fünf Wochen zeigten nur zwei Patienten Herzinsuffizienzzeichen. 18 von 20 Patienten konnten ersatzlos auf ihre Medikation verzichten. Bei keinem der 20 Patienten zeigte sich im Echokardiogramm eine signifikante Änderung der linksventrikulären Funktion. Zwei Patienten entwickelten Zeichen einer Herzinsuffizienz, einer von ihnen litt

unter einer Thyreotoxikose. Bei beiden Patienten wurde die Digitalismedikation wieder angesetzt.

Es stellt sich die Frage, welche Kriterien als Hinweis auf eine kardiale Verschlechterung gewertet werden sollen. So setzten Fleg et al. (30) die Digitalismedikation bei 30 Patienten mit Sinusrhythmus und Serumdigoxinkonzentrationen im therapeutischen Bereich ab. Keiner der dreißig Patienten entwickelte klinische Zeichen einer Linksherzdekompensation, obwohl sich echokardiographisch eine signifikante Verschlechterung der enddiastolischen Faserverkürzung und eine Verlängerung der Auswurfzeit nachweisen liessen. Ähnliche Befunde erhoben Griffith et al. (41), die 11 Patienten mit Sinusrhythmus und mit Serumdigoxinkonzentrationen im therapeutischen Bereich über einen Zeitraum von sechs Wochen nach Absetzen der Digitalismedikation verfolgten. Nur ein Patient entwickelte eine manifeste Herzinsuffizienz, obwohl die Autoren bei allen Studienpatienten sehr wohl echokardiographisch eine Abnahme der Inotropie fanden. Auch Bengé et al. (6) konnten zeigen, daß eine Verschlechterung der linksventrikulären Pumpfunktion nicht in jedem Fall mit einer klinischen Verschlechterung der Patienten korreliert ist. Mittels Echokardiographie lassen sich also nach Absetzen von Digitalisglykosiden Verschlechterungen der myokardialen Kontraktilität nachweisen, die klinisch nicht manifest werden.

Häcki et al. (48) setzten die Digitalismedikation bei 97 Patienten mit Sinusrhythmus ab und schlossen eine Langzeitbeobachtung bis zu 6 Monaten an. Die Patienten hatten eine mittlere Serumdigoxinkonzentration von $1,2 \pm 0,67$ ng/ml. Darunter befanden sich 23 (23,7 %) Patienten mit Werten im subtherapeutischen Bereich unter 0,8 ng/ml. Nach im Mittel 37 Tagen mußten 6 (6 %) Patienten wieder digitalisiert werden. Zwei von ihnen hatten Vorhofflimmern entwickelt, drei Patienten waren akut linksherzinsuffizient geworden und ein Patient bestand auf einer erneuten Digitalisierung ohne objektivierbaren Grund. 91 (94 %) Patienten tolerierten das Absetzen der Digitalismedikation ohne kardiale Verschlechterung nach klinischen Kriterien. Auch nach sechs

Monaten waren noch 73 von 85 (85 %) nachuntersuchten Patienten ohne eine manifeste Herzinsuffizienz oder Vorhofflimmern geblieben und waren nicht erneut digitalisiert worden. Andererseits hatten 8 Patienten innerhalb dieser Zeit eine manifeste Herzinsuffizienz und 4 Patienten Vorhofflimmern entwickelt. In methodischer Hinsicht ist zu bemängeln, daß man sich für die Beurteilung nach sechs Monaten nur auf telefonische Auskünfte von Hausärzten stützte.

Gheorghiade et al. (37) setzten die Digitalismedikation bei 24 Patienten im Sinusrhythmus für einen Monat ab. Alle Patienten hatten eine nachgewiesene koronare Herzerkrankung und die Serumdigoxinkonzentrationen lagen unterhalb von 0,8 ng/ml. Nach einem Monat fand sich bei keinem Patienten eine signifikante Veränderung bei einem der folgenden Parameter: Herzfrequenz, Blutdruck, körperlicher Befund, Herz-Thorax-Quotient im Röntgenbild, röntgenologisch nachweisbare Stauungszeichen und linksventrikuläre Auswurfraction. Die Verringerung der Auswurfraction bei 6 Patienten und die Zunahme bei 5 Patienten erreichten keine statistische Signifikanz. In dieser Studie erhielten allerdings 21 (81 %) Patienten als Ersatzmedikation Diuretika oder Vasodilantien. Damit ist lediglich nachgewiesen, daß sich die Digitalismedikation bei bestimmten Patienten durch andere, unter Umständen nebenwirkungsärmere Medikamente ersetzen läßt.

Die Absetzstudie von Taggart et al. (99) zeichnet sich dadurch aus, daß alle 22 Patienten mit Sinusrhythmus in der Anamnese eine Episode einer manifesten Herzinsuffizienz durchgemacht hatten und Serumdigoxinspiegel im therapeutischen Bereich zwischen 0,8 und 2,5 ng/ml hatten und daß Digoxin gegen Placebo ausgetauscht wurde, um subjektive Patienteneinflüsse zu vermeiden. 14 (63,6 %) reagierten Patienten ohne klinische Verschlechterung auf den Ersatz ihrer Digitalismedikation durch Placebo. Fünf Patienten allerdings dekompensierten: einer entwickelte Vorhofflimmern und vier Patienten eine manifeste Herzinsuffizienz. Die Studie war als randomisierte, doppelblinde crossover Studie konzipiert, in der alle Patienten zwei aufeinander folgende

Studienphasen von dreimonatiger Dauer (eine mit Digitalis, die andere mit Placebo) durchliefen. Auch in der Digitalis-Gruppe zeigten drei Patienten klinische Veränderungen: einer entwickelte Zeichen einer Digitalisintoxikation und zwei Patienten erlitten eine Herzinsuffizienz. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren statistisch nicht signifikant. Die Autoren zeigten jedoch signifikante Veränderungen im Echokardiogramm beim Vergleich der Digitalis- und der Placebo-Gruppe. Unter Digitalismedikation war die Ruheherzfrequenz niedriger und die Systolendauer kürzer. Taggart et al. kommen zu folgender Beurteilung: Digitalis besitzt bei Dauertherapie zwar langfristig einen positiv inotropen Effekt. Dieser ist jedoch für die Mehrzahl der Patienten mit Sinusrhythmus ohne klinisch erkennbaren Nutzen.

Bezüglich der Digitalisierung bei der koronaren Herzerkrankung soll noch auf zwei Arbeiten eingegangen werden. Moss und Davis (76) untersuchten 812 Patienten vier Monate nach einem stationären Aufenthalt wegen eines Herzinfarktes. Sie wiesen nach, daß die Digitalismedikation zu den Variablen gehört, die die Mortalität nach einem Herzinfarkt signifikant erhöhen. Vor allen Dingen bei Patienten mit elektrischer und mechanischer Dysfunktion war das Risiko des frühen Todes nach dem Infarkt erhöht. Allerdings wurde an dieser Untersuchung u.a. kritisiert, daß es sich nicht um eine kontrollierte Studie handelte und daß digitalisierte und nicht-digitalisierte Patienten inhomogene Gruppen bilden.

Tatsächlich kommen Ryan et al. (90) zu einem anderen Ergebnis. Sie berichten über Daten aus der Coronary Artery Surgery Study (CASS), einer Multi-centerstudie, in die 14.457 Patienten mit koronarer Herzkrankheit aufgenommen wurden. Bei Eintritt in die Studie waren 2.600 (18 %) Patienten digitalisiert. In einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 4 1/2 Jahren starben 18 % der digitalisierten und 15 % der nicht-digitalisierten Patienten (nicht signifikanter Unterschied). Die Digitalismedikation zählte nicht zu den 13 Variablen mit statistisch gesichertem Einfluß auf die Mortalität. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, daß eine Digitalisierung bei Patienten mit koronarer

Herzkrankheit keine Verbesserung in Bezug auf die Überlebensrate der Patienten bietet. Andererseits gibt es für eine Erhöhung der Mortalitätsrate, wie sie von Moss et al. (76) nach Herzinfarkt beschrieben wurde, keinen Anhalt.

Zusammenfassend zeigen die aufgeführten Studien, daß bei 48 - 100 % aller digitalisierten Patienten mit Sinusrhythmus und ohne manifeste Herzinsuffizienz nach Absetzen der Digitalismedikation keine Symptome einer Herzinsuffizienz auftreten und sich kein Vorhofflimmern entwickelt (2, 21, 24, 30, 33, 37, 41, 48, 53, 57, 62, 73, 96, 98, 99). Für den deutschsprachigen Raum gibt es ausser der schweizerischen Studie von Häcki et al. (48) und einer Absetzstudie an chronisch hämodialysierten Patienten von Keller et al. (58) bisher keine vergleichbaren Zahlen. Beide Studien wurden veröffentlicht, nachdem die Ergebnisse dieser Arbeit bereits vorlagen.

Die großen Schwankungsbreiten erklären sich zwanglos aus Unterschieden der Patientenauswahl und der Beurteilungskriterien für die Digitaliswirkung. Insbesondere waren die Definition des Gesamtkollektive unzureichend (2, 21, 24, 62, 89, 98) oder es wurden keine Serumdigoxinbestimmungen durchgeführt (21, 53, 62, 89, 98) oder die Beobachtungszeit nach Absetzen der Digitalismedikation war relativ kurz (2, 21, 24, 37, 41, 48, 73, 96, 98).

Aus diesem Grund erstellten wir ein Studienkonzept, das auf eine klare Definition der Patientenkollektive achtet, Serumdigoxinbestimmungen einbezieht und die Beobachtungsdauer auf mindestens 3 Monate nach Absetzen der Digitalismedikation ausdehnt.

Tabelle 1: Übersicht über die bisher veröffentlichten Digitalisabsatzstudien (SR = Sinusrhythmus; VF = Vorhofflimmern)

Autoren	Jahr	Gesamt- Population	Pat. zahl	Studien- dauer	Herz- Aktion	Digoxin- Best.	Redigitalisierung n %
Rogen (89)	1943	----	18	11 Wo	SR/VF	0	0
Starr u. Luchy (98)	1969	----	6	4 Wo	SR	0	33,3%
Dall (21)	1970	----	97	12 Wo.	?	0	26,3%
Hull u. Mackintosh (53)	1977	4630	17	12 Wo.	SR	0	0
Fonrose et al. (33)	1974	88	31	16 Wo.	SR	+	51,6%
Dobbs u. Dobbs (24)	1977	46	33	6 Wo.	SR	+	36,4%
			13	6 Wo.	VC	+	30,8%
Liverpool Ther. (73)	1978	391	89	8 Wo.	SR/VF	+	0
Johnston/McDevitt (57)	1979	----	34	13 Wo.	SR	+	2,9%
			22	13 Wo.	SR	+	31,8%
Krakauer/Petersen (62)	1979	1312	22	26 Wo.	SR	0	22,7%
Sommers et al (96)	1981	----	20	5 Wo.	SR	+	10,0%
Fleg et al (30)	1982	40	30	12 Wo.	SR	+	0
Griffith et al (41)	1982	----	11	6 Wo.	SR	+	9,1%
Häcki et al (48)	1982	----	97	5 Wo.	SR	+	12,4%
Taggart et al. (99)	1983	----	22	12 Wo.	?	+	13,6%
Gheorhiade u. Beller (37)	1983	----	24	4 Wo.	SR	+	0
Eigene Ergebnisse	1984	4143	31	12 Wo.	SR	+	6,6%

C. ZIEL DER STUDIE

Die vorliegende Studie stellt sich zur Aufgabe, die Zahl der mit Digoxinpräparaten behandelten Patienten, die als ambulante oder stationäre Neuaufnahmen in eine deutsche medizinische Poliklinik in einem definierten Zeitraum kommen, zu ermitteln.

Das Ziel dieser Studie ist es auch, die Zahl der Patienten mit einer Serumdigoxinkonzentration im therapeutischen Bereich zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bestimmen.

Aufgabe der Studie sollte es auch sein, in einer Digitalisabsetzstudie festzustellen, wieviele Patienten mit einer Serumdigoxinkonzentration im therapeutischen Bereich, aber ohne sichere Indikation für eine Digitalisierung zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung, das Digoxinpräparat ohne nachteilige Folgen absetzen können.

D. PATIENTEN UND METHODIK

D.1. Patientenkollektiv

Das Gesamtkollektiv besteht aus allen Patienten, die in der Zeit vom 13.7.81 bis 31.3.82 erstmals zur ambulanten oder stationären Aufnahme in die Medizinische Poliklinik der Ludwig-Maximilian-Universität in der Pettenkoferstr. 8a in München kamen. Erfasst wurden alle Patienten, die in diesem Zeitraum erstmals in der Allgemeinambulanz, in der angiologischen Ambulanz und auf den beiden internen Stationen untersucht wurden.

Die medizinische Poliklinik wird von folgenden Patienten aufgesucht:

- Patienten, die von benachbarten Kliniken, nämlich der Augen- und der Hals-Nasen-Ohren-Klinik sowie der dermatologischen, der chirurgischen, der orthopädischen und der psychiatrischen Klinik zur Konsiliaruntersuchung überwiesen werden;
- Patienten, die von Hausärzten überwiesen werden;
- Patienten, die auf eigenen Wunsch, ohne Überweisung, direkt kommen und
- Patienten, die vom Notarzt eingewiesen werden.

Hinsichtlich des Lebensalters der erfassten Patienten bestand keine Einschränkung.

D.2. Methodik

D.2.1. PATIENTENAUSWAHL

Jeder Patient, der erstmals zur ambulanten oder stationären Aufnahme kam, wurde befragt, ob er ein Digitalispräparat einnimmt. Bei den Patienten, die dies bejahten, wurden im Rahmen der Routineblutabnahme die Serumdigoxinkonzentration bestimmt und Name, Geschlecht, Alter, Geburtsdatum, Diagnose und Adresse festgehalten. Von jedem dieser Patienten wurde ein Erhebungsbogen mit den oben genannten Daten angelegt. Mit den behandelnden Ärzten der Klinik wurden die Untersuchungsbefunde und Diagnosen besprochen und ihnen die Serumdigoxinkonzentrationen mitgeteilt. Gemeinsam wurde dann über die Notwendigkeit der Digitalismedikation entschieden:

- Bestand eine eindeutige Indikation für eine Digitalisierung des Patienten und lag die Serumdigoxinkonzentration im therapeutischen Bereich, wurde die Medikation beibehalten.
- Bestand bei Patienten mit Serumdigoxinkonzentrationen im therapeutischen Bereich keine eindeutige Digitalisindikation, lagen jedoch Ausschlusskriterien gegen eine Aufnahme in eine Digitalisabsetzstudie vor (s. Seite 21), wurden die Patienten nicht weiter verfolgt.
- Patienten mit Serumdigoxinkonzentrationen im therapeutischen Bereich ohne Anhalt für eine Indikation für eine Digitalistherapie zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung und ohne Ausschlusskriterien wurden in die Digitalisabsetzstudie aufgenommen. Die Patienten wurden aufgeklärt und nach ihrem Einverständnis wurde der Hausarzt schriftlich benachrichtigt

D.2.2. AUSSCHLUßKRITERIEN

Als Ausschlußkriterien für einen Digitalisauslaßversuch, d.h. für die Aufnahme in die Digitalisabsetzstudie, galten vor allem kardiale Erkrankungen. Bei nicht kardialen Ausschlußgründen wurde unterschieden nach schweren Allgemein-erkrankungen, organisatorischen Hinderungsgründen und einer zu kurzen Digitaliseinnahmedauer. Kardiale Ausschlußkriterien waren:

- Herzklappenfehler,
- Zustand nach Herzoperationen,
- Vorhofflimmern oder -flattern (auch anamnestisch),
- supraventrikuläre Tachykardien (auch anamnestisch),
- manifeste Herzinsuffizienz,
- Cor pulmonale,
- röntgenologischer Nachweis einer Herzvergrößerung,
- Patienten mit Herzschrittmachern.

Als Ausschlußkriterien wurden auch schwere Begleiterkrankungen definiert, bei denen es den Patienten nicht zugemutet werden konnte, die wiederholten Nachuntersuchungstermine einzuhalten:

- maligne Erkrankungen,
- Arterielle Verschußkrankheit Stadium III und IV,
- Zustand nach apoplektischen Insult und
- psychiatrische Erkrankungen,

Organisatorische Gründe, die zum Ausschluß von der Digitalisabsetzstudie führten, waren Hinweis auf mangelnde Kooperation und entlegener Wohnort.

Patienten mit einer Serumdigoxinkonzentration unter 0.8 ng/ml wurden nicht in die Digitalisabsetzstudie aufgenommen, da schon die Arbeiten der Liverpool Therapeutics Group (73) sowie Johnston und Mc Devitt (57) nachgewiesen hatten, daß Patienten mit Serumdigoxinkonzentrationen unter 0,8 ng/ml ohne klinische Verschlechterung auf ein Absetzen der Digitalismedikation reagieren. Außerdem wurden Patienten mit einer Digoxineinnahme von weniger als drei Monaten nicht berücksichtigt.

D.2.3. BESTIMMUNG DER DIGOXINSERUMKONZENTRATION

Zur Bestimmung der Serumdigoxinkonzentration verwandten wir das ELISA - Prinzip mit dem Enzymun Test[®] von Boehringer, Mannheim (14). Bei der Blutabnahme der 508 Patienten, die angaben, ein Digitalispräparat einzunehmen, konnte nicht in jedem Fall ein Abstand von acht Stunden zur letzten Digoxineinnahme eingehalten werden. Bei den Patienten, die in die Absetzstudie aufgenommen wurden, wurde die Blutabnahme daher gegebenenfalls wiederholt.

D.3. Durchführung der Absetzstudie

D.3.1. STUDIENBEGINN

Die Entscheidung über die Aufnahme eines Patienten in die Digitalisabsetzstudie wurde von den an der Studie beteiligten Ärzten in Absprache mit den behandelnden Kollegen der Klinik nach Vorlage folgender Daten getroffen:

- Klinische Diagnose,
- Elektrokardiogramm,
- Serumdigoxinkonzentration,
- Ausschluß von Erkrankungen, die vorher als Ausschlußkriterien definiert worden waren (s. Seite 21),
- Ausschluß sonstiger Gründe (s. Seite 21).

Bei Patienten ohne Ausschlußkriterien wurde nach gründlicher Aufklärung über Zweck und Ablauf der Studie das Einverständnis zum Auslaßversuch eingeholt. Es wurden Termine zu Kontrolluntersuchungen nach 1, 2, 4 und 12 Wochen vereinbart. Jedem Patienten wurden die Telefonnummern der beteiligten Klinikärzte mitgegeben, um bei Rückfragen und eventuellen akuten Verschlechterungen einen schnellen Kontakt zu ermöglichen.

D.3.2. EINGANGSUNTERSUCHUNG

Die Erstuntersuchung beinhaltete folgende Untersuchungen:

1. eine standardisierte Anamnese (u.a. Fragen nach Rhythmusstörungen, Synkopen, Herzklopfen, Dyspnoe, Hämoptoe, Nykturie, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Husten, Ödeme, Schwindel, Müdigkeit, Angina pectoris). Der Grad der Herzinsuffizienz wurde nach den Kriterien der New York Heart Association festgelegt.
2. Eine klinische Untersuchung (u.a. Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Extrasystolierate pro Minute, Körpergewicht, Halsvenenstauung und hepatojugulärer Reflux, Ödeme, feuchte Rasselgeräusche, 3. Herzton).
3. ein Elektrokardiogramm,
4. Laboruntersuchungen (Digoxinkonzentration im Serum, Kreatinin, Kalium, Natrium, Chlorid, GGT im Serum, rotes Blutbild und Urinstatus),
5. eine Röntgen - Thorax- Aufnahme in 2 Ebenen,
6. ein Echokardiogramm (m - Mode).

Die Patienten wurden dann angewiesen, das Digitalispräparat nicht mehr einzunehmen, und eine Wiedervorstellung nach einer Woche vereinbart.

D.3.3. STUDIENABLAUF

D.3.3.1. Erste Nachuntersuchung

Bei der ersten Kontrolluntersuchung eine Woche nach Absetzen des Digoxins wurden erneut

1. eine standardisierte Anamnese erhoben,
2. eine klinische Untersuchung durchgeführt,
3. ein Elektrokardiogramm angefertigt und
4. Laboruntersuchungen, erneut mit Serumdigoxinbestimmung, durchgeführt.

Dabei diente die Bestimmung der Serumdigoxinkonzentration bei jeder Kontrolluntersuchung dem Nachweis, daß der Patient seine Digitalismedikation wirklich abgesetzt hatte. Nach Sichtung und Bewertung dieser Daten erfolgte die Entscheidung, ob der Patient in der Studie verblieb. Bei der Vorstellung zu den Kontrolluntersuchungen nach zwei und vier Wochen nach Absetzen der Digitalismedikation, wurden die gleichen Daten erhoben.

D.3.3.2. Abschlußuntersuchung nach 12 Wochen

Bei der Abschlußuntersuchung nach 3 Monaten wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

1. eine standardisierte Anamnese,
2. eine klinische Untersuchung,
3. ein Elektrokardiogramm,
4. Laboruntersuchungen,
5. eine Röntgen- Thorax- Aufnahme in 2 Ebenen und
6. ein Echokardiogramm.

Ergaben sich bei allen Befunden drei Monate nach Absetzen der Digitalismedikation keine Zeichen für eine Verschlechterung in Form einer neu aufgetretenen manifesten Herzinsuffizienz oder eines Vorhofflimmerns, wurde dem Patienten geraten, auch weiterhin - nach Absprache mit dem Hausarzt - kein Digitalispräparat einzunehmen und sich in regelmäßigen Abständen vom Hausarzt untersuchen zu lassen. Der Hausarzt wurde schriftlich über das Ergebnis des dreimonatigen Digitalisablassversuches informiert und ein eventueller weiterer Verzicht auf eine Digitalisierung angeregt.

D.4. Statistik

Die Auswertung der Daten und Messergebnisse erfolgte bei der Anamnese kasuistisch, bei den klinischen Befunden, den Laborwerten und den Röntgenaufnahmen unter Verwendung des Vorzeichentestes nach Dixon-Mood. Das Gewicht und die elektrokardiographischen Daten wurden mit Hilfe des Wilcoxon Tests für verbundene Paare miteinander verglichen. Alle Werte sind als Mittelwerte $\pm$ SD angegeben.

E. ERGEBNISSE

E.1. Gesamtkollektiv (n = 4.143)

In der Zeit vom 13.7.81 bis 31.3.82 wurden 4.143 Patienten, die erstmals zur ambulanten oder stationären Aufnahme kamen, erfasst. Die Mehrzahl von ihnen war jünger als 50 Jahre (siehe Tabellen 2 und 3). Von ihnen gaben 508 Patienten (12,3 %) an, ein Digoxinpräparat einzunehmen. Hierbei wurden Patienten, die angaben, ein Digitoxinpräparat einzunehmen, nicht miterfasst, da wir zum Zeitpunkt der Studie noch nicht in die Lage waren, eine Serumdigoxinbestimmung durchzuführen.

Tabelle 2:

Altersverteilung in der Gesamtstudie und bei den digitalisierten Patienten

Alter	alle Patienten n = 4.143	digitalisierte Patienten n = 508
Bis 50 Jahre	54,9 %	0,8 %
50 - 59	19,0 %	12,2 %
60 - 69	13,4 %	34,4 %
70 - 79	11,7 %	40,7 %
über 80	1,0 %	11,8 %

E.2. Digitalisierte Patienten (n = 508)

E.2.1. ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG

Das Durchschnittsalter der digitalisierten Patienten war $67,7 \pm 8,6$ Jahre. Im Gegensatz zum Gesamtkollektiv handelt es sich bei dieser Gruppe um ältere Patienten. Denn 382 Probanden (75,1 %) sind in der Altersgruppe zwischen sechzig und neunundsiebzig Jahren. Nur vier Patienten (0,8 %) sind jünger als fünfzig Jahre. 62 Patienten (12,2 %) sind zwischen fünfzig und neunundfünfzig Jahre alt. 55 Patienten (10,8 %) sind zwischen achtzig und neunundachtzig Jahren, 5 Patienten (1 %) sind älter als neunzig Jahre (s. Tabelle 2).

Bei einer nach Geschlechtern getrennten Aufstellung ergibt sich bei 258 Männern und 250 Frauen unter den 508 digitalisierten Patienten eine ähnliche Verteilungskurve (s. Abbildungen 1 und 2). Bei beiden Geschlechtern verteilen sich die meisten Patienten auf die Altersgruppen zwischen sechzig und neunundsiebzig Jahren. Bei den Männern sind es 200 Patienten (77,5 %), bei den Frauen 182 Patienten (72,8 %).

Bei den Frauen waren 88 Patientinnen (35,2 %) zwischen sechzig und neunundsechzig Jahren, 94 Patientinnen (37,6 %) zwischen siebzig und neunundsiebzig Jahren alt. Das bedeutet, daß sich bei den Frauen 72,8 % zu fast gleichen Teilen auf die Altersgruppe zwischen sechzig und neunundsechzig und siebzig bis neunundsiebzig Jahren verteilen. Bei den Männern dagegen überwiegt die Altersgruppe der siebzig- bis neunundsiebzigjährigen Patienten mit 113 (43,8 %). Die Zahl der männlichen Patienten im Alter zwischen sechzig und neunundsechzig ist mit 87 (33,7 %) kleiner (s. Tabelle 3, Seite 28).

Außerdem fällt auf, daß bei den Männern die Zahl der Patienten im Alter zwischen fünfzig und neunundfünfzig mit 23 (8,9 %) gegen 39 (15,6 %) bei den Frauen deutlich kleiner ist. In der Altersgruppe zwischen achtzig und neunundachtzig sind 30 Männer (11,6 %) und 25 Frauen (10,0 %).

Tabelle 3:

Altersverteilung aller digitalisierten Patienten (n = 508)

Altersklasse	Männer		Frauen		Gesamt	
in Jahren	n	%	n	%	n	%
40 - 49	2	0,8	2	0,8	4	0,8
50 - 59	23	8,9	39	15,6	62	12,2
60 - 69	87	33,7	88	35,2	175	34,4
70 - 79	113	43,8	94	37,6	207	40,7
80 - 89	30	11,6	25	10,0	55	10,8
90 - 99	3	1,2	2	0,8	5	1,0
Total	258	100	250	100	508	100

E.2.2. SERUMDIGOXINKONZENTRATION

Bei dem von uns untersuchten Kollektiv von 508 Patienten, die angaben, regelmäßig ein Digitalispräparat einzunehmen, wurde bei 480 (94,5 %) Patienten eine Bestimmung der Serumdigoxinkonzentration durchgeführt. Bei 28 Patienten (5,5 %) konnte aus organisatorischen Gründen keine Bestimmung der Serumdigoxinkonzentration durchgeführt werden (s. Abbildung 1).

Die gemessenen Serumdigoxinkonzentrationen der 480 Patienten verteilen sich kumulativ wie folgt (s. Abbildung 1, Seite 30):

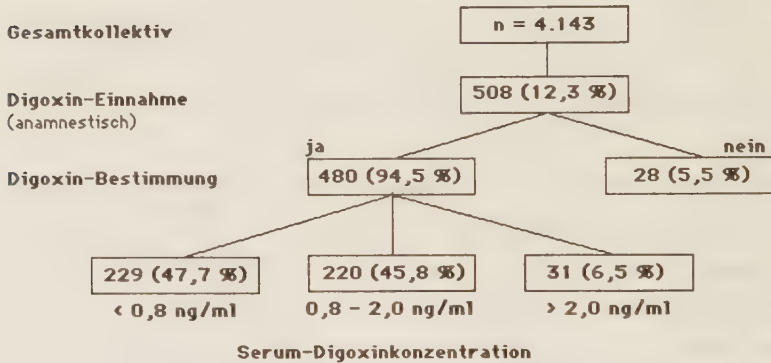
- keine messbare Konzentration im Serum: 12 Pat. (2,55 %),
- eine Konzentration $< 0,3$ ng/ml: 47 Pat. (9,8 %),
- eine Konzentration $< 0,5$ ng/ml: 114 Pat. (23,8 %),
- eine Konzentration $< 0,8$ ng/ml: 229 Pat. (47,6 %),
- eine Konzentration $\geq 0,8$ ng/ml: 251 Pat. (52,3 %),
- eine Konzentration $> 2,0$ ng/ml: 31 Pat. (6,5 %).

Der sogenannte therapeutische Bereich für Digoxin wird bei Serumkonzentrationen von 0,8 bis 2,0 ng/ml angenommen. Deshalb wurden die Patienten in drei Untergruppen eingeteilt:

1. Patienten mit einer Serumdigoxinkonzentration $< 0,8$ ng/ml (siehe E.2.3.1., Seite 30). Diese Patienten mit Spiegeln unterhalb des therapeutischen Bereichs wurden auch dann nicht für die Digitalisabsetzstudie berücksichtigt, wenn sie keine Ausschußkriterien hatten.
2. Patienten mit einer Serumdigoxinkonzentration $\geq 0,8$ ng/ml (siehe E.2.3.2., Seite 35).
3. Patienten mit einer Serumdigoxinkonzentration $> 2,0$ ng/ml (siehe E.2.3.3., Seite 39).

Abbildung 1:

Gesamtkollektiv, Häufigkeit der anamnestisch angegebenen Digitaliseinnahme, der Serumdigoxinbestimmungen und der Serumdigoxinkonzentrationen

**E.2.3. DIAGNOSEN****E.2.3.1. Patienten mit einer Serumdigoxinkonzentration < 0,8 ng/ml (n = 229)**

229 der 480 Patienten (47,6 %) hatten eine Serumdigoxinkonzentration < 0,8 ng/ml bei der routinemäßigen Blutabnahme bei der Erstaufnahme. Wegen dieser Digoxin-Spiegel unterhalb des therapeutischen Bereichs kamen diese Patienten nicht für eine Absetzstudie in Betracht (s. Seite 21).

Bei 224 Patienten (97,8 %) konnte eine Diagnose ermittelt werden. In 5 Fällen (2,2%) war dies aus organisatorischen Gründen nicht möglich. Die Aufgliederung führt zu einigen interessanten Ergebnissen (s. Tabelle 8, Seite 41).

Bei 94 Patienten (41 %) aus der Gruppe der 229 Patienten mit einer Serumdigoxinkonzentration unter 0,8 ng/ml konnte bei der Erstuntersuchung kein Grund für eine Digitalisierung eruiert werden (s. Tabelle 4, Seite 33 und Ab-

bildung 2, Seite 32). Hierbei handelt es sich also um eine Patientengruppe, die angeblich regelmäßig Digitalispräparate einnimmt. Dabei ist eine ärztlich nachvollziehbare Indikation nicht eruierbar, gleichzeitig liegen die Digoxinspiegel unterhalb des therapeutischen Bereichs.

Andererseits lagen bei 130 Patienten (56,7 %) mit einer Serumdigoxinkonzentration unter 0,8 ng/ml zusätzlich Ausschlußkriterien vor, die entsprechend dem Studienprotokoll eine Aufnahme in die Absetzstudie verhindert hätten (s. Abbildung 2, Seite 32, Tabelle 4, Seite 33 und Tabelle 5, Seite 34). Darunter befinden sich 52 Patienten (22,7 %), die aus organisatorischen Gründen für eine Teilnahme nicht in Betracht kamen. Beispielsweise wäre die Einhaltung der erforderlichen Kontrolltermine wegen schwerer Begleiterkrankungen oder eines entlegenen Wohnortes nicht zumutbar gewesen.

Besonders interessant ist die Gruppe der 78 Patienten (34,1 %) mit Digoxinspiegeln unter 0,8 ng/ml mit kardialen Erkrankungen, die als Ausschlußkriterien galten. Der Kreis dieser Erkrankungen war wegen unterschiedlicher Ansichten über die Digitalisbedürftigkeit und aus ethischen Überlegungen sehr großzügig definiert. Deshalb verwundert nicht, daß sich in dieser Gruppe 20 Patienten (8,7 %) mit fraglicher Indikation befinden, für die die subtherapeutischen Digoxinspiegel sich offensichtlich nicht nachteilig auswirken. In erster Linie denkt man hier z.B. an Patienten mit Herzklappenfehler, Tachykardie, Cardiomegalie, Zustand nach aortocoronarer Bypass-Operation und Schrittmacherimplantation (s. Tabelle 4, Seite 33).

Immerhin bei 49 Patienten (21,4 %) bestanden Erkrankungen, die nach allgemeiner Ansicht eine klare Indikation für eine Digitalistherapie darstellen, z.B. Vorhofflimmern oder -flattern oder eine manifeste Herzinsuffizienz (s. Tabelle 4, Seite 33). Trotzdem hatten diese Patienten Digoxin-Konzentrationen unterhalb des therapeutischen Bereichs.

Abbildung 2:

Übersicht über die Diagnosen und Ausschlußkriterien der Patienten mit einer Serumdigoxinkonzentration unter 0,8 ng/ml ($n = 229$)

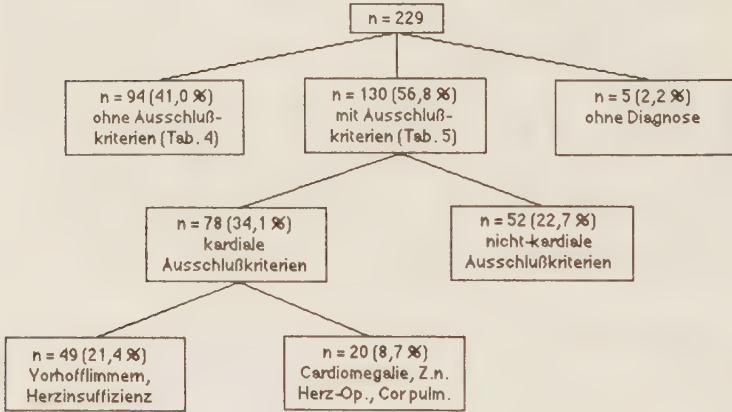


Tabelle 4:

Diagnosen von Patienten mit einer Serumdigoxinkonzentration unter 0,8 ng/ml und zusätzlichen Ausschlußkriterien gegen ein Absetzen der Digitalis-medikation (n = 130)

27 Pat. Manifeste Herzinsuffizienz

22 Pat. Vorhofflattern, Vorhofflimmern

12 Pat. Schlecht eingestellte Hypertonie

5 Pat. Vitium cordis

3 Pat. Zustand nach Herzoperation (z.B. aortocoronarer Bypass)

3 Pat. Sinus- oder supraventrikuläre Tachykardie

3 Pat. Schrittmacher

2 Pat. Cor pulmonale

1 Pat. Cardiomegalie

46 Pat. Schwere Begleiterkrankungen

4 Pat. Organisatorische Gründe

2 Pat. Mangelnde Kooperation

Tabelle 5:

Diagnosen von Patienten mit einer Serumdigoxinkonzentration unter 0,8 ng/ml ohne weitere Ausschlußkriterien gegen ein Absetzen der Digitalis-medikation (n = 94)

- 26 Pat. Arterielle Verschußkrankheit bis Stadium IIa
 - 21 Pat. Koronare Herzerkrankung ohne klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz
 - 20 Pat. Chronische Bronchitis, Lungenemphysem
 - 8 Pat. Degenerative WS-Veränd., chronische Polyarthrit
 - 8 Pat. Diabetes mellitus
 - 7 Pat. Phlebothrombose, postthrombotisches Syndrom
 - 4 Pat. Hepatomegalie, toxisch-nutritiver Leberschaden
 - 3 Pat. Bronchial- oder Mamma-Karzinom
 - 3 Pat. Colon-Erkrankungen (Colitis ulcerosa, Karzinom, Diarrhoe)
 - 3 Pat. Adipositas
 - 2 Pat. Struma
 - 2 Pat. Polyneuropathie, Polymyalgie
 - 2 Pat. Porphyrie
 - 2 Pat. Cerebralsklerose, Psychiatrische Erkrankungen
 - 1 Pat. Ulcus ventriculi
 - 1 Pat. Glaukom
 - 1 Pat. Nephrolithiasis
 - 1 Pat. Cholezystolithiasis
 - 1 Pat. Hauterkrankung
 - 1 Pat. Zustand nach Myokarditis (ohne Herzinsuffizienz)
 - 7 Pat. ohne internistische Erkrankungen
-

E.2.3.2. Patienten mit einer Serumdigoxinkonzentration von 0,8 ng/ml und darüber (n = 251)

Nur etwas mehr als die Hälfte, nämlich 251 der 480 überprüften Patienten (52,3 %), die nach eigenen Angaben regelmäßig Digoxin einnahmen, hatten bei der routinemäßigen Blutabnahme anlässlich der Erstkonsultation Serum-Digoxinkonzentrationen von 0,8 ng/ml und darüber. Dieses Kollektiv mit Digoxin-Spiegeln im therapeutischen Bereich war grundsätzlich für eine Digitalisabsetzstudie geeignet.

In Analogie zur Patientengruppe mit einer Serumdigoxinkonzentration unter 0,8 ng/ml wurde bei der Aufschlüsselung der Diagnosen zwischen kardialen Erkrankungen, schweren Begleiterkrankungen und organisatorischen Gründen, die eine Aufnahme der Patienten in die Digitalisabsetzstudie verhinderten, unterschieden (s. Tabelle 6, Seite 38 und Abbildung 3, Seite 37). Insgesamt traf dies auf 220 Patienten (87,7 %) zu.

Bei 114 Patienten (45,4 %) sprachen kardiale Erkrankungen gegen ein Absetzen der Digitalismedikation, darunter 90 Patienten (35,9 %) mit Vorhofflimmern und -flattern oder einer Herzinsuffizienz. Bei 24 Patienten (9,6 %) hinderten Vitien, Tachykardie, Zustand nach Herz-Operationen, Cardiomegalie, Herzschrittmacher oder Cor pulmonale am Absetzen der Digitalismedikation.

Bei 106 Patienten (42,2 %) lagen nicht-kardiale Gründe vor, die eine Teilnahme an einer Digitalisabsetzstudie unmöglich machten oder - wegen der häufigen Nachuntersuchungen - als unzumutbar erscheinen liessen. Im Einzelnen waren dies bei 62 Patienten (24,7 %) schwere Begleiterkrankungen, bei 44 Patienten (17,5 %) organisatorische Gründe, wie zu große Entfernung des Wohnortes von der Klinik, mangelnde Bereitschaft des Patienten oder - bei drei Patienten - eine Digoxineinnahme von weniger als drei Monaten. Bei 16 Patienten (6,4 %) waren keine Angaben zur Diagnose erhältlich.

Bemerkenswerterweise konnte bei 62 Patienten (28,0 %) mit Digoxinspiegeln im therapeutischen Bereich keine Indikation für eine Digitalistherapie eruiert werden. Dieser Prozentsatz liegt demnach deutlich niedriger als derjenige von 41 % bei Patienten mit Serum-Konzentrationen im subtherapeutischen Bereich, die angeblich regelmäßig Digitalispräparate einnahmen, aber bei unseren Untersuchungen ohne Indikation für eine Digitalismedikation waren.

Schließlich blieben nur 31 Patienten (12,3 %) übrig, bei denen aufgrund eines sehr weitgefaßten Katalogs keine Ausschlußkriterien gegen ein Absetzen der Digitalismedikation bestanden. Diese Patienten wurden in die Digitalisabsetzstudie aufgenommen.

Abbildung 3:

Übersicht über die Diagnosen und Ausschlusskriterien der Patienten mit einer Serumdigoxinkonzentration von 0,8 ng/ml und darüber (n = 251)

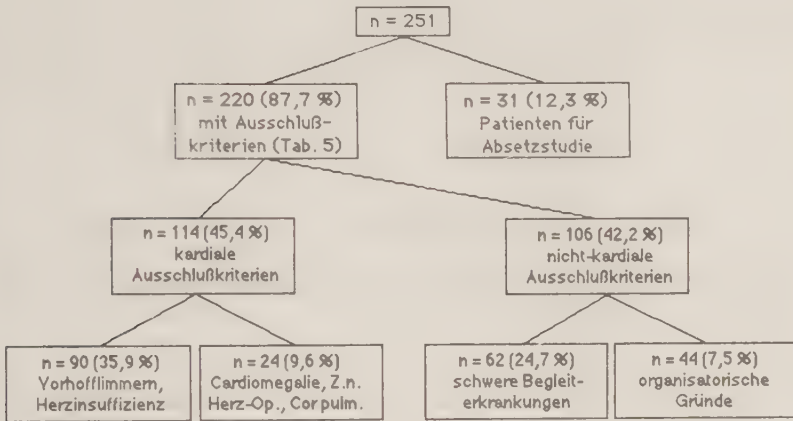


Tabelle 5:

Diagnosen der Patienten mit einer Serumdigoxinkonzentration von 0,8 ng/ml und darüber und Ausschußkriterien gegen eine Digitalisabsetzstudie (n = 251)

Cardiale Ausschußkriterien	114	(45,4 %)
Vorhofflimmern	48	(19,1 %)
manifeste Herzinsuffizienz	42	(16,8 %)
Cardiomegalie	10	(4,0 %)
Vitium cordis	6	(2,4 %)
Schrittmacher	5	(2,0 %)
Cor pulmonale	3	(1,2 %)
Schwere Begleiterkrankungen	62	(24,7 %)
AVK Stadium III - IV	31	(12,4 %)
Neoplasien	23	(9,2 %)
Aneurysma	2	(0,8 %)
Kollagenosen	2	(0,8 %)
Frisches Ulcus duodeni	2	(0,8 %)
Entgleister Diabetes mellitus	1	(0,4 %)
Pneumonie	1	(0,4 %)
Organisatorische Gründe	44	(17,5 %)
keine Angaben	16	(6,4 %)
mangelnde Kooperation	16	(6,4 %)
entlegener Wohnsitz	9	(3,6 %)
Digoxineinnahme < 3 Monate	3	(1,2 %)

E.2.3.3. Patienten mit einer Serumdigoxinkonzentration $> 2,0$ ng/ml (n = 31)

Von den Patienten, deren Serumdigoxinkonzentration bestimmt wurde, hatten 31 Patienten (6,5 %) einen Wert über 2,0 ng/ml, d.h. oberhalb des therapeutischen Bereichs. Ihre Serumdigoxinkonzentrationen lagen zwischen 2,01 und 5,54 ng/ml, im Mittel bei $2,73 \pm 0,41$ ng/ml.

Von diesen 31 Patienten waren 18 (58,1 %) hospitalisiert. Das sind deutlich mehr als im Gesamtkollektiv: denn von den insgesamt 508 Patienten waren nur 147 Patienten (28,9 %) in stationärer Behandlung.

Die Diagnosen der 31 Patienten sind in Tabelle 7 aufgelistet.

Tabelle 7:

Diagnosen der Patienten mit einer Serumdigoxinkonzentration $> 2,0$ ng/ml (n = 31)

Vorhofflimmern	n = 10
Mitralklappenfehler und Sinusrhythmus	n = 2
Manifeste Linksherzinsuffizienz	n = 5
Cardiomegalie	n = 2
Herzschrittmacher	n = 1
Schwere Begleiterkrankungen	n = 5
AVK Stadium IV, entgleister Diabetes mellitus	
Lupus erythematoses, Urämie, Neoplasma, Apoplex	
Ohne eruierbare Indikation für Digitalistherapie	n = 6

Häufigkeit und Symptome einer Intoxikation bei Patienten mit einer Serumdigoxinkonzentration über 2,0 ng/ml wurden erst retrospektiv durch Befragen der behandelnden Ärzte und das Studium der Arztbriefe ermittelt. Dabei ergaben sich nur bei sechs der 31 Patienten (19,6 %) Hinweise auf eine Digitalisintoxikation:

- | | |
|------------------------------|-------|
| • Bradykardie | n = 3 |
| • AV - Block I. Grades | n = 2 |
| • Ventrikuläre Extrasystolen | n = 1 |

Gastrointestinale, zentralnervöse oder sonstige Nebenwirkungen waren aus den Krankenunterlagen nicht ersichtlich.

Bei den sechs Patienten mit Symptomen einer Digitalisintoxikation lag die Serumdigoxinkonzentration im Durchschnitt bei $2,73 \pm 0,41$ ng/ml und damit nicht höher als bei den 25 Patienten mit einer Serumdigoxinkonzentration von mehr als 2,0 ng/ml ohne Intoxikationszeichen.

Bei zwei Patienten war die erhöhte Serumkonzentration am ehesten durch gleichzeitige Medikation von Chinidin erklärt. Die übrigen Patienten in dieser Gruppe nahmen keine weiteren herzwirksamen Medikamente ein.

Von 20 der 31 Patienten (64,5 %) liegt ein Serumkreatininwert vor:

- Nur 6 Patienten hatten ein erhöhtes Serumkreatinin,
- Bei 14 Patienten lag das Serumkreatinin im Normbereich (unter 1,3 mg/dl).
- Im Durchschnitt lag das Serumkreatinin bei $1,78 \pm 0,13$ mg/dl.

E.2.3.4. Diagnosen aller digitalisierten Patienten unabhängig von der Serumdigoxinkonzentration

Führt man die unter E.2.3.1. bis E.3.2.3. dieser Arbeit nach der Serumdigoxinkonzentration unterteilten Patientengruppen (s. Seiten 30 - 41) wieder zusammen und stellt sie in eine gemeinsame Tabelle, die nur nach Diagnosen differenziert, ergeben sich folgende Zahlen (s. Tabelle 8).

Nur 212 von 480 Patienten (44,2 %), die angeblich ein Digitalispräparat einnahmen und bei denen die Serumdigoxinkonzentration bestimmt wurde, litten an einer kardialen Erkrankung. Das heißt aber: Bestenfalls nur bei 212 der untersuchten Patienten konnte bei der Erstuntersuchung eine Indikation zur Digitalistherapie eruiert werden.

Allerdings zeigt sich, daß der Anteil der ermittelten kardialen Erkrankungen mit der Serumdigoxinkonzentration wächst. So haben in der Gruppe mit einer Serumdigoxinkonzentration unter 0,8 ng/ml nur 78 Patienten (34,1 %) eine kardiale Erkrankung. In der Gruppe mit Serumdigoxinkonzentrationen im therapeutischen Bereich zwischen 0,8 und 2,0 ng/ml wurden 114 Patienten (45,4 %) mit kardialen Erkrankungen erfasst. In der Gruppe mit Serumkonzentrationen über 2,0 ng/ml bestanden bei 20 von 31 Patienten (64,5 %) kardiale Erkrankungen.

Bei den kardialen Erkrankungen wurde, wie in den Abschnitten E.2.3.1. bis E.2.3.3. erläutert, zwischen Vorhofflimmern und -flattern sowie manifester Herzinsuffizienz und anderen kardialen Erkrankungen unterschieden. Erstere bestanden bei 154 Patienten (32,1 %), während 49 Patienten (10,2 %) an Vitien, Cardiomegalie, schlecht eingestellter Hypertonie, Zustand nach aorto-coronarer Bypass-Operatio bzw. Herzschrittmacherimplantation litten.

Bei 268 Patienten (55,8 %) konnten schwere Allgemeinerkrankungen oder sonstige Erkrankungen festgestellt werden. Keiner dieser Patienten hatte eine ersichtliche Indikation für eine Digitalisierung.

Tabelle 8:

Diagnosegruppen der digitalisierten Patienten in Abhängigkeit von der Serumdigoxinkonzentration unterteilt nach Erkrankungen (n = 480)

	n	Kardiale Erkrankung	Organisator. Gründe	Keine Indikation Begleiterkrankung
< 0,8 ng/ml	229	78 (30,1 %)	46 (26,6 %)	6 (41,0 %)
0,8 - 2,0 ng/ml	220	114 (51,8 %)	62 (29,2 %)	44 (20,0 %)
> 2,0 ng/ml	31	20 (64,5 %)	5 (16,1 %)	6 (19,4 %)
Total	475	212 (42,7 %)	113 (26,9 %)	56 (30,3 %)

E.3. Digitalisabsetzstudie

E.3.1. PATIENTEN

Unter Berücksichtigung aller Ausschlußkriterien (D.2.2.) wurden schließlich 31 Patienten ohne Zeichen einer Herzinsuffizienz, im Sinusrhythmus und mit Serumdigoxinkonzentration $\geq 0,8$ ng/ml in die Absetzstudie aufgenommen. Darunter befanden sich 12 Männer und 19 Frauen.

E.3.1.1. Altersverteilung der Studienpatienten

Das Durchschnittsalter der Studienpatienten war $69,9 \pm 8,2$ Jahre. Damit entspricht die Altersverteilung der Studienpatienten derjenigen aller digitalisierten Patienten (67,7 Jahre, s. Seite 27). 25 Patienten (64,5 %) sind in der Altersklasse zwischen 60 und 79 Jahren. Bei den 508 Patienten der Gesamtgruppe waren es 382 (75,9 %). Vier Patienten in der Absetzstudie (12,9 %) sind älter als 80 Jahre im Vergleich zu 60 Patienten (11,8 %) in der Gesamtgruppe.

Bei der Geschlechtsverteilung zeigt sich in der Gruppe der Studienpatienten eine Überzahl der Frauen mit 19 Patientinnen (61,3 %), die bei der Gesamtheit nicht bestand (s. Tabelle 9). Dort war der Anteil der Frauen 258 (50,8 %).

Tabelle 9: Altersverteilung der Patienten für die Absetzstudie (n = 31)

Altersklasse in Jahren	Männer		Frauen		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
40 - 49	-	-	-	-	-	-
50 - 59	-	-	2	6,5	2	6,5
60 - 69	5	16,1	5	16,1	10	32,3
70 - 79	6	19,4	9	29,0	15	48,4
80 - 89	1	3,2	3	9,7	4	12,9
90 - 99	-	-	-	-	-	-
Insgesamt	12		19		31	100 %

E.3.1.2. Diagnosen der Studienpatienten

Bei 14 der Patienten, die an der Digitalisabsetzstudie teilnahmen, bestanden Risikofaktoren für eine coronare Herzerkrankung:

- 8 Patienten hatten eine arterielle Hypertonie
- 1 Patient hatte eine Hyperlipidämie
- 5 Patienten hatten einen Diabetes mellitus.

Neun Patienten hatten eine nachgewiesene coronare Herzerkrankung und acht Patienten hatten eine periphere arterielle Verschußkrankheit. Bei einem Patienten war keine Diagnose angegeben (s. Tabelle 9). Neun Patienten litten an Zweiterkrankungen (s. Tabelle 10).

Tabelle 10:

Hauptdiagnosen der Patienten, bei denen Digitalis abgesetzt wurde (n = 31).

Coronare Herzerkrankung	n = 9
Hypertonie	n = 8
Arterielle Verschußkrankheit	n = 8
Diabetes mellitus	n = 5
Keine Angaben	n = 1

Tabelle 11:

Zweiterkrankungen von Patienten, bei denen Digitalis abgesetzt wurde (n = 9)

Degenerative WS - Veränderungen	n = 6
Hyperlipoproteinämie	n = 1
Lupus erythematodes	n = 1
Zustand nach Lungenembolie	n = 1

E.3.1.3. Begleitmedikation der Studienpatienten

Die Begleitmedikation, mit der die Patienten zur Erstuntersuchung in die Klinik kamen, wurde bei allen Patienten, die in die Digitalisabsetzstudie aufgenommen wurden, beibehalten. Andererseits wurden keine zusätzlichen Medikamente verordnet, insbesondere auch keine Diuretika und Vasodilantien als Ersatz für die Digitalistherapie.

Tabelle 12:

Begleitmedikation der Patienten, bei denen Digitalis abgesetzt wurde.

Thrombozytenaggregationshemmer	n = 9
Diuretika	n = 5
Nitrate	n = 5
Antidiabetika	n = 4
Reserpin-Diuretika Kombinationen	n = 3
Betarezeptorenblocker	n = 2
Alpha-Methyldopa	n = 2
Antiarrhythmika	n = 1

E.3.1.4. Daten zur Digoxintherapie

Die Präparate verteilten sich auf Digoxin bei 18, Methyldigoxin bei 8 und Acetyldigoxin bei 5 Patienten. Nur 2 Patienten nahmen ein Kombinationspräparat (Theo-Lanicor[®], Intensain-Lanicor[®]) ein. Die Einnahmedauer reichte von einem bis zu 16 Jahren und betrug im Durchschnitt 5,5 Jahre. Die Serumdigoxinkonzentration der 31 Studienpatienten lag im Mittel bei $1,24 \pm 0,32$ ng/ml.

Tabelle 13:

Daten zur Digoxintherapie bei Patienten, bei denen Digitalis abgesetzt wurde.

Digoxin	n = 18
Methyldigoxin	n = 8
Acetyldigoxin	n = 5
Einnahmedauer (Jahre)	5,5 (1 - 16)
Serumdigoxinkonzentration (ng/ml)	1,24 ± 0,32

E.3.2. VERLAUF DER DIGITALISABSETZSTUDIE

Insgesamt wurde 31 Patienten ohne Ausschlußkriterien, im Sinusrhythmus und mit einer Serumdigoxinkonzentration $\geq 0,8$ ng/ml empfohlen, das Digoxin abzusetzen. Der Verlauf ist in Abbildung 4 skizziert (s. Abbildung 4, Seite 46).

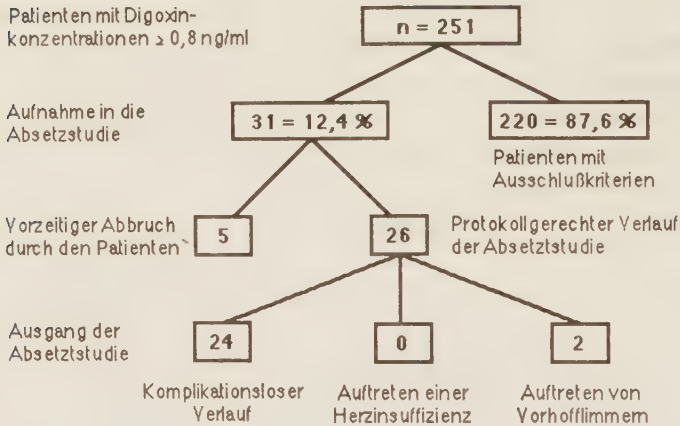
Ein Patient setzte das Digoxinpräparat gar nicht erst ab. Vier Patienten beendeten die Studie selbständig vorzeitig, d.h. sie nahmen nach 1, 2, 4 bzw. 5 Wochen wieder ihr Digoxinpräparat ein, weil sie das Medikament ihrer Meinung nach doch benötigten. Bei keinem dieser 4 Patienten waren vor Wiederbeginn der Digitaliseinnahme objektive Zeichen einer cardialen Dekompensation oder Herzrhythmusstörungen aufgetreten.

Bei zwei Patienten trat nach zwei Tagen bzw. nach drei Monaten Vorhofflimmern auf, welches bei einem Patienten durch alleinige erneute Digoxingabe und bei dem anderen Patienten durch die zusätzliche Gabe von Chinidin innerhalb von wenigen Tagen wieder in einen Sinusrhythmus überführt werden konnte.

24 Patienten (77,4 %) beendeten die Studie nach drei Monaten planmäßig, ohne daß eine Indikation für eine erneute Digitalisierung bestand. Kein Patient entwickelte im Zeitraum von 3 Monaten nach Absetzen der Digitalismedikation Zeichen einer cardialen Dekompensation.

Abbildung 4:

Schematische Darstellung des Verlaufs der Digoxinabsetztstudie



E.3.3. ERGEBNISSE

E.3.3.1. Subjektive Beschwerden

Die Patienten, die an der Digitalisabsetztstudie teilnahmen, wurden bei der Erstuntersuchung und bei jeder Kontrolluntersuchung in Form einer standardisierten Anamnese nach ihrem Befinden gefragt. Kein Patient berichtete im Verlauf der Studie über eine Verschlechterung seiner Befindlichkeit, während zwei Patienten angaben, sie fühlten sich ohne das Digoxinpräparat besser. Die Mehrzahl jedoch konnte keine Veränderung des Allgemeinbefindens feststellen.

Im Einzelnen wurde nach folgenden Symptomen gefragt: Pulsunregelmäßigkeiten, Synkopen, Herzklopfen, Dyspnoe, Hämoptoe, Nykturie, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Husten, Ödeme, Schwindel, Müdigkeit und Angina pectoris.

Nur ein Patient, der die Studie nach vier Wochen ohne objektivierbare Zeichen einer cardialen Verschlechterung abbrach, klagte nach einer Woche über Herzklopfen. Bei der Kontrolluntersuchung nach zwei Wochen gab er diese Beschwerden nicht mehr an. Im EKG fanden sich keine Rhythmusstörungen, keine Tachykardie und keine sonstigen Veränderungen. Bei zwei Patienten trat eine leichte Belastungsdyspnoe unmittelbar nach Absetzen der Digitalismedikation auf. Bei den weiteren Nachuntersuchungen klagten sie darüber nicht mehr. Ein Patient klagte bei einer Vorstellung in der Klinik über eine leichte paroxysmale nächtliche Dyspnoe, ohne daß sich Zeichen einer beginnenden Herzinsuffizienz objektivieren ließen. Ein Patient klagte über mittelschweren Schwindel, ein anderer über leichte Belastungsdyspnoe, leichte Ödeme, mittelgradigen Schwindel und Müdigkeit.

Bei keinem dieser Patienten fand sich aufgrund der gründlichen Untersuchung in der Klinik ein Anhalt für eine Herzinsuffizienz oder eine andere kardiale Ursache.

E.3.3.2. Klinischer Befund

In einem Befundbogen wurden bei jedem Patienten bei jeder Vorstellung in der Klinik folgende Untersuchungsbefunde erhoben bzw. überprüft und eingetragen:

- Blutdruck,
- Herzfrequenz,
- Atemfrequenz,
- Körpergewicht,
- Halsvenenstauung und hepatojugulärer Reflux,
- Ödeme,
- feuchte Rasselgeräusche bei der Lungenauskultation.

Die Befunde zu Beginn und nach drei Monaten bei Abschluß der Studie wurden verglichen. Die Auswertung erfolgte unter Verwendung des Vorzeichen-testes nach Dixon-Mood.

E.3.3.2.1. Blutdruck

Der Blutdruck lag zu Beginn der Studie im Mittel
bei $150,7 \pm 17,8$ mmHg systolisch,
und $84,4 \pm 11,5$ mmHg diastolisch.

Nach 12 Wochen lag der Blutdruck im Mittel
bei $155,2 \pm 21,2$ mmHg systolisch,
und $84,7 \pm 18,5$ mmHg diastolisch.

Im Vorzeichentest nach Dixon - Mood zeigte sich keine signifikante Änderung im Studienverlauf.

E.3.3.2.2. Atemfrequenz

Die Atemfrequenz betrug zu Beginn der Studie im Mittel $19,8 \pm 4,1$ / min. Nach 12 Wochen betrug sie $18,38 \pm 2,66$. Das ist keine statistisch signifikante Änderung im Vorzeichentest nach Dixon - Mood.

E.3.3.2.3. Körpergewicht

Das Körpergewicht der 31 Studienpatienten lag zu Beginn im Mittel bei $64,1 \pm 11,4$ kg. Nach 12 Wochen betrug es im Mittel $65,2 \pm 11,1$ kg. Die mittlere Gewichtszunahme betrug somit 1,1 kg.

- 18 Patienten hatten zugenommen. Die Gewichtszunahme betrug im Mittel 2,5 kg.
- 7 Patienten hatten an Gewicht abgenommen. Die Gewichtsabnahme betrug im Mittel 2,1 kg.
- Bei 4 Patienten war das Gewicht unverändert geblieben.

Das ist eine statistisch signifikante Gewichtszunahme auf dem 5%-Niveau (nach dem Wilcoxon-Test für verbundene Paare).

E.3.3.2.4. Herzinsuffizienzzeichen

Bei zwei Patienten waren während des gesamten Studienverlaufes unverändert über beiden Lungen basal feinblasige, feuchte Rasselgeräusche auskultierbar.

Bei den übrigen Studienpatienten waren während des gesamten zwölfwöchigen Studienverlaufes keine Ödeme, pathologischen Nebengeräusche bei der Lungenauskultation, keine Lippenzyanose oder Akrozyanose nachweisbar. Bei keinem Patienten kam es zu oberer Einflußstauung, hepatojugulärem Reflux, drittem Herzton oder Aszites.

E.3.3.2.5. Lebergröße

Die Lebergröße in der MCL wurde nur bei 11 Patienten bei jeder Kontrolluntersuchung palpatorisch bestimmt. Sie lag zu Beginn bei $10,7 \pm 1,2$ cm. Nach zwölf Wochen betrug sie $10,4 \pm 1,0$ cm. Das bedeutet keine signifikante Veränderung im Vorzeichentest nach Dixon-Mood.

E.3.3.3. Elektrokardiogramm

Ein Elektrokardiogramm wurde von jedem Patienten bei jeder Vorstellung in der Klinik angefertigt. Zur vergleichenden Auswertung gelangten jedoch nur die Elektrokardiogramme zu Beginn der Studie und am Studienende nach 12 Wochen. Sie wurden unter Verwendung des Vorzeichentestes nach Dixon-Mood ausgewertet (s. Tabelle 14, Seite 50).

E.3.3.3.1. Herzfrequenz

Die Herzfrequenz lag zu Beginn der Studie im Mittel bei $71,5 \pm 12,2$ / min, nach 12 Wochen betrug sie $74,9 \pm 14,5$ / min (nicht signifikant).

Tabelle 14: Elektrokardiographische Parameter vor und nach Absetzen von Digoxin (Vorzeichentest nach Dixon-Mood)

	Zunahme	Abnahme	Konstant	n	Signifikanz
Frequenz	16 Pat.	10 Pat.	2 Pat.	28	nein
PQ - Zeit	9 Pat.	14 Pat.	6 Pat.	29	nein
QRS - Komplex	9 Pat.	4 Pat.	16 Pat.	29	nein
QT - Dauer	16 Pat.	11 Pat.	1 Pat.	28	nein

E.3.3.3.2. PQ - Zeit

Die PQ - Zeit lag zu Beginn bei $0,186 \pm 0,032$ sec, nach 12 Wochen betrug sie $0,179 \pm 0,030$ sec (nicht signifikant).

E.3.3.3.3. QRS - Dauer

Die QRS - Dauer betrug zu Beginn $0,088 \pm 0,022$ sec, bei Abschluß der Studie $0,090 \pm 0,021$ sec (nicht signifikant).

E.3.3.3.4. QT - Dauer

Im Mittel betrug die QT - Dauer zu Beginn $103,1 \pm 6,1$ %, nach 12 Wochen $104,1 \pm 6,3$ % (nicht signifikant).

E.3.3.3.5. ST - Senkung

Acht Patienten hatten während des gesamten Studienverlaufs über 12 Wochen keine Endstreckenveränderungen.

- Bei 5 Patienten verschwanden diskrete ST - Streckensenkungen, die im ersten Elektrokardiogramm nachweisbar waren, schon nach einer Woche.
- Bei 6 weiteren Patienten wurden ST - Streckensenkungen, die im ersten Elektrokardiogramm messbar waren, im Verlauf der Studie geringer, waren aber in allen Elektrokardiogrammen, die während der Studie angefertigt wurden, noch nachweisbar.
- Bei 7 Patienten blieben Senkungen der ST - Strecke in allen Elektrokardiogrammen bestehen.
- Bei keinem der Patienten kam es zu einer Zunahme der ST - Streckensenkung im Elektrokardiogramm.

Tabelle 15:

Klinische Befunde und EKG-Veränderungen vor und 3 Monate nach Absetzen der Digitalismedikation.

	vorher	nachher
Gewicht (kg)	64,1 ± 11,4	65,2 ± 11,1*
Herzfrequenz (Schläge / min)	71,5 ± 12,2	74,9 ± 14,5
Atemfrequenz (Züge / min)	19,8 ± 4,1	18,4 ± 2,7
Bludruck (mmHg)	151/84 ± 18/11	155/85 ± 21/18
EKG:		
PQ - Zeit (sec)	0,186	0,179
QRS - Dauer (sec)	0,088	0,090
QT - Zeit (%)	103,1	104,1
Anzahl der Patienten mit		
Extrasystolie (> 5 / min)	4	0
Serumdigoxin (ng/ml)	1,246 ± 0,32	0

* p < 0,05

E.3.3.3.6. T - Abflachung

Im Verlauf der 12 - wöchigen Studie kam es bei keinem Patienten zu einer messbaren Veränderung der T - Welle im Elektrokardiogramm.

E.3.3.3.7. Extrasystolen

Bei allen Patienten wurde bei jeder Untersuchung in der Klinik ein einminütiger Elektrokardiogramstreifen geschrieben, um eventuell auftretende Extrasystolen zu erfassen. Bei keinem Patienten traten während des Studienverlaufes Extrasystolen in den angelegten Elektrokardiogrammen auf. Andererseits verschwanden Extrasystolen nach dem Absetzen von Digoxin bei vier Patienten.

E.3.3.4. Echokardiogramm

Aus technischen und organisatorischen Gründen konnte nur bei 11 Patienten zu Beginn und nach 12 Wochen bei Abschluß der Studie ein Echokardiogramm durchgeführt werden. Dabei zeigte sich keine gerichtete Veränderung einer der erfassten Parameter im Vorzeichentest nach Dixon - Mood (s. Tabelle 16).

Tabelle 16: Echokardiographische Veränderungen vor und nach Absetzen von Digoxin (n = 11; Vorzeichentest nach Dixon-Mood)

	Zunahme	Abnahme	Konstant	n	Signifikanz
Linker Ventrikel - Diastole	6 Pat.	3 Pat.	2 Pat.	11	nein
Linker Ventrikel - Systole	7 Pat.	3 Pat.	1 Pat.	11	nein
Frakt. Faserverkürzung	5 Pat.	5 Pat.	1 Pat.	11	nein
Linker Vorhof - endsystolisch	4 Pat..	5 Pat.	2 Pat.	11	nein

E.3.3.4.1. Linker Ventrikel - Diastole

Der im Echokardiogramm gemessene Durchmesser des linken Ventrikels in der Diastole betrug zu Beginn $4,85 \pm 0,78$ cm, bei Abschluß der Studie $5,12 \pm 0,72$ cm (nicht signifikant).

E.3.3.4.2. Linker Ventrikel - Systole

Die im Echokardiogramm gemessene Durchmesser des linken Ventrikels in der Systole betrug zu Beginn $3,85 \pm 0,76$ cm, nach 12 Wochen $3,92 \pm 0,65$ cm (nicht signifikant).

E.3.3.4.3. Fraktionelle circumferentielle Faserverkürzung

Die fraktionelle circumferentielle Faserverkürzung (FCF) errechnet sich nach folgender Formel:

$$FCF = \frac{\text{li. Ventr.Diast.} - \text{li. Ventr.Syst.}}{\text{li. Ventr.Diast.}} \times 100$$

Sie betrug zu Beginn der Studie im Mittel $21,74 \pm 9,57$, nach 12 Wochen $26,53 \pm 14,96$ % (nicht signifikant).

E.3.3.4.4. Linker Vorhof - endsystolisch

Die echokardiographisch gemessene Größe des linken Vorhofes betrug endsystolisch zu Beginn $3,56 \pm 0,65$ cm, nach 12 Wochen $3,53 \pm 0,46$ cm (nicht signifikant).

E.3.3.5. Röntgen - Thorax

Es wurde bei jedem Patienten zu Beginn und zum Abschluß der Studie nach 12 Wochen eine Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen angefertigt.

Die Röntgenbilder wurden paarweise verglichen und ausgewertet. Dabei kamen die Röntgenaufnahmen von 25 Patienten zur Auswertung, da von den 6 Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen, nur jeweils eine Röntgenuntersuchung angefertigt wurde (s. Tabelle 16).

- 2 Patienten hatten eine messbare Herzvergrößerung nach 12 Wochen;
- ein Patient zeigte zusätzlich nach 12 Wochen eine vermehrte Lungengefäßzeichnung;
- ein Patient zeigte eine fragliche Herzvergrößerung, die aus technischen Gründen nicht ausgemessen werden konnte;
- 2 Patienten hatten nach 12 Wochen eine fragliche Herzverkleinerung;
- 2 Patienten zeigten eine fragliche Verminderung der Lungengefäßzeichnung nach 12 Wochen.

Bei nur zwei von 25 Patienten (8 %) zeigten sich objektivierbare Veränderungen des Herz-Befundes im Röntgen -Thorax-Bild.

An zusätzlichen Befunden fielen bei 11 Patienten röntgenologische Zeichen eines Lungenemphysems und bei 3 Patienten eine ausgeprägte Kyphoskoliose der Wirbelsäule auf.

Tabelle 16:

Veränderungen im Röntgen-Thorax vor und nach Absetzen von Digoxin
(n = 15; Vorzeichentest nach Dixon-Mood)

	Abnahme	Zunahme	Konstant	n	Signifikanz
Herzgröße	2 Pat.	2 Pat.	19 Pat.	25	nein
Lungengefäßzeichnung	2 Pat.	1 Pat.	22 Pat.	25	nein

E.3.3.6. Laborwerte

Bei jeder Vorstellung in der Klinik wurde eine Blutabnahme durchgeführt und die unten aufgeführten Laborparameter bestimmt. Dies diente zum einen zur Überprüfung der Compliance bei der Bestimmung der Serumdigoxinkonzentration, zum anderen um mögliche Folgen des Absetzversuches zu erfassen. Zur Auswertung wurden die Ausgangswerte und die Werte nach 12 Wochen bei Studienende herangezogen. Bei keinem der bestimmten Laborparameter zeigte sich eine gerichtete Änderung im Vorzeichentest nach Dixon-Mood.

E.3.3.6.1. Serumkreatinin

Zu Beginn lag das Serumkreatinin im Mittel bei $1,12 \pm 0,30$ mg/dl, nach 12 Wochen bei $1,18 \pm 0,54$ mg/dl (nicht signifikant).

E.3.3.6.2. Harnstoff - N im Serum

Zu Beginn lag der Harnstoff-N im Mittel bei $18,1 \pm 6,67$ mg/dl, nach 12 Wochen bei $21,0 \pm 6,18$ mg/dl (nicht signifikant).

E.3.3.6.3. Serumnatrium

Zu Beginn lag das Serumnatrium im Mittel bei $140,1 \pm 2,02$ mmol/l, nach 12 Wochen bei $140,1 \pm 2,31$ mmol/l (nicht signifikant).

E.3.3.6.4. Serumkalium

Zu Beginn lag das Serumkalium im Mittel bei $4,24 \pm 0,36$ mmol/l, nach 12 Wochen bei $4,26 \pm 0,35$ mmol/l (nicht signifikant).

E.3.3.6.5. SGOT

Zu Beginn lag die SGOT im Serum im Mittel bei $12,9 \pm 9,24$ U/l, nach 12 Wochen bei $12,0 \pm 5,29$ U/l (nicht signifikant).

E.3.3.6.6. Serumdigoxinkonzentration

Die Serumdigoxinkonzentration lag zu Beginn der Studie bei den 31 Patienten im Durchschnitt bei 1,246 ng/ml. Nach einer Woche lag sie bei 30 Patienten unter 0,28 ng/ml. Nur ein Patient hatte sein Digoxinpräparat weiter eingenommen. Seine Serumdigoxinkonzentration fiel erst nach vier Wochen auf einen Wert von 0,15 ng/ml. Die Serumdigoxinkonzentration aller übrigen Patienten betrug nach zwei Wochen maximal 0,1 ng/ml.

E.3.3.7. Nachuntersuchung nach sechs Monaten

Alle neun Patienten, die wir nach sechs Monaten wiedereinbestellt hatten und erneut untersuchten, waren ohne anamnestische oder klinische Zeichen einer manifesten Herzinsuffizienz. Bei keinem Patienten war Vorhofflimmern oder eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie aufgetreten.

Elektrokardiogramm, Röntgen-Thorax Befund und Laborwerte waren ohne gerichtete Änderung zu den Vorbefunden. Alle Patienten gaben an, es gehe ihnen gut. Es bestand keine Indikation für eine erneute Digitalisierung.

F. DISKUSSION

F.1. Gesamtkollektiv

Von 4.143 Patienten, die im Untersuchungszeitraum zur ambulanten oder stationären Aufnahme kamen, gaben 508 Patienten, d.h. 12,6 % bzw. etwa jeder achte Patient an, ein Digitalispräparat einzunehmen. Von den 480 Patienten, deren Serumdigoxinkonzentration bestimmt werden konnte, hatten 468 eine messbare Serumkonzentration.

Schüren und Rietbrock beschreiben, daß in der Bundesrepublik 4 Millionen, d.h. 10 % bei einer Bevölkerungszahl von 40 Millionen, digitalisiert seien. Die Autoren rechnen hoch, daß dies eine um das acht- bis zehnfache höhere Digitalisierungsrate im Vergleich zu England und den USA sei. Der Vergleich dieser provozierenden Zahlen mit den in dieser Studie vorgelegten und mit den Ergebnissen von Arbeiten aus dem angelsächsischen Sprachraum ist jedoch schwierig, da von den Autoren unterschiedliche Kollektive untersucht werden. Keine der Arbeiten gibt Auskunft über die Zahl der digitalisierten Personen in der Gesamtbevölkerung. Alle Autoren beziehen sich auf eine Auswahl von ganz unterschiedlich zusammengesetzten Stichproben.

Einige Autoren haben einen größeren Anteil von digitalisierten Personen als der Prozentsatz von 12,6 %, der in dieser Arbeit gefunden wurde. So beschreiben Fonrose et al. (33) eine Digitalisierungsrate von 21,8 % (88 von 403 Patienten). Dieser Unterschied ist jedoch erklärbar durch das Alter der Patienten, die im Mittel 83 Jahre und damit deutlich älter waren als die Patienten der vorliegenden Studie mit einem Durchschnittsalter von 67,7 Jahren. Ausserdem handelt es sich ausnahmslos um stationäre Patienten, die in dieser Arbeit nur einen Prozentsatz von 28,9 % (147 von 508 Patienten) ausmachten. Damit kann ein größerer Anteil von schwerer kardial erkrankten Patienten in der Arbeit von Fonrose et al. angenommen werden, die eine dementsprechend höhere Digitalisierungsrate ohne weiteres begründen kann.

Warum die Rate der digitalisierten Patienten in der Arbeit von Häcki et al. mit 40 % beträchtlich höher liegt, ist nicht ohne weiteres ersichtlich. Denn es handelt sich ebenfalls um im Durchschnitt 74 Jahre alte Patienten, die zur Aufnahme in eine Züricher Klinik kamen. Damit ist der Anteil der digitalisierten Pati-

enten dreimal so hoch wie in der vorliegenden Arbeit und zweimal so hoch wie in der erwähnten Arbeit von Fonrose. Die Autoren selbst vermuten, daß eine wenig exakte Indikationsstellung dazu geführt hat, daß viele Patienten ohne gesicherte kardiale Erkrankung, z.B. allein wegen Ödemen oder Dyspnoe, digitalisiert worden sind. Es bleibt dabei ungeklärt, warum im Raum Zürich weniger korrekt als in anderen Gegenden oder Ländern digitalisiert werden sollte.

Ein anderes Beispiel mag zeigen, wie schwierig ein Vergleich der Digitalisierungsraten zwischen verschiedenen Studien und damit zwischen verschiedenen Ländern ist. Krakauer und Petersen fanden eine Prozentsatz von 13,8 %, also in der gleichen Größenordnung wie in der vorliegenden Studie. Es handelt sich dabei zwar ausnahmslos um ambulante Patienten, aber im Vergleich zur vorliegenden Studie (67,7 Jahre) lag das Durchschnittsalter mit 82,2 Jahren deutlich höher. Bei 1.312 von den Autoren erfassten stationären Patienten ist der Anteil der digitalisierten Patienten erwartungsbemäß mit 16,4 % höher.

In den übrigen bisher veröffentlichten Digitalisabsetzstudien werden über den Prozentsatz der digitalisierten Patienten keine Angaben gemacht (2, 21, 24, 30, 37, 41, 53, 57, 73, 89, 96, 98, 99).

Zusammenfassend kann man feststellen, daß an Hand der hier beispielhaft genannten Studien von einer acht- bis zehnfachen Digitalisierungsquote in der Bundesrepublik nicht geredet werden kann. Die Digitalisierungsraten aus verschiedenen Studien schwanken teils erheblich. Die Ursache hierfür dürfte in erster Linie im Alter der untersuchten Patienten, in der Schwere der Erkrankung und in dem Anteil der hospitalisierten Patienten zu suchen sein.

F.2. Serumdigoxinkonzentration

In die Digitalisabsetzstudie wurden nur Patienten aufgenommen, deren Serumdigoxinkonzentration über 0,8 ng/ml lag. Die untere Grenze von 0,8 ng/ml wurde deshalb gewählt, da zum einen Chavaz et al. gezeigt haben, daß bei einer Digitalisserumkonzentration unter 0,6 ng/ml keine Rekompensation einer manifesten Herzinsuffizienz beobachtet wird, was bei 80 % der Patienten mit einer Serumkonzentration über 0,6 ng/ml geschieht. Zum anderen hatten bereits Absetzstudien der Liverpool Therapeutics Group (73) sowie von

Johnston und Mc Devitt (57) nachgewiesen, daß Patienten mit Serumdigoxinkonzentrationen unter 0,8 ng/ml ohne klinische Verschlechterung auf ein Absetzen von Digitalispräparaten reagieren. Diese Ergebnisse haben mit dazu beigetragen, Serumdigoxinkonzentrationen von 0,8 ng/ml als untere therapeutische Grenze zu definieren.

Von den 480 Patienten, deren Serumdigoxinkonzentration bestimmt wurde, hatten 251 Patienten, d.h. etwa jeder zweite Patient oder 52,3 % eine Serumdigoxinkonzentration von 0,8 ng/ml und darüber. Andererseits hatten 229 Patienten (47,6 %) eine Serumdigoxinkonzentration unterhalb 0,8 ng/ml und damit unterhalb des therapeutischen Spiegels. In dieser Gruppe der Patienten mit einer Konzentration unter 0,8 ng/ml war der Anteil der Patienten ohne eine erkennbare Indikation für eine Digitalismedikation am größten. Bei 155 von 229, also etwa zwei Dritteln der Patienten konnte anamnestisch keine Indikation eruiert werden. Bei nur 49 Patienten bestanden kardiale Erkrankungen.

Dies lässt vermuten, daß hier mangelhafte Therapietreue eine gewisse heilsame Selektion bewirkt. Einerseits könnten Therapeuten bei Patienten ohne sichere Digitalisindikation weniger streng auf die Compliance ihrer Patienten achten oder unterdosieren. Andererseits könnten die Patienten selbst weniger zuverlässig ihre Digitalispräparate einnehmen, weil das eigenmächtige Absetzen nicht zu einer spürbaren Verschlechterung des Befindens, z.B. durch eine manifest werdende Herzinsuffizienz oder die Entwicklung eines Vorhofflimmerns führt.

Der hohe Prozentsatz von Patienten, die angeblich regelmäßig Digoxin einnahmen, aber keine Spiegel im therapeutischen Bereich haben, ist nicht ungewöhnlich. Mangelhafte Befolgung ärztlicher Verordnungen ist ein allgemein bekanntes Phänomen. So haben Gundert - Remy et al. bei Patienten mit einer Serumdigoxinkonzentration unter 0,5 ng/ml nach Aufklärung der Patienten über die Art der Medikation und die Notwendigkeit einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme einen Anstieg der Serumkonzentration feststellen können. Auch bei Johnston und Mc Devitt (56) stieg die Serumdigoxinkonzentration, die bei Krankenhausaufnahme bei etwa der Hälfte der Patienten unter 0,8 ng/ml betragen hatte, im Verlauf der ersten acht Tage bei 36 % der Patienten an. In einer weiteren Arbeit von Besel (8) an einem ambulanten Krankengut hatte die Hälfte der Patienten sogar eine Serumdigoxinkonzentration unter 0,4 ng/ml.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die Zahl der Patienten mit Serumdigoxinkonzentrationen im subtherapeutischen Bereich in den vergleichbaren Studien auch bei 50 % liegt. Dabei haben manche Autoren diesen Bereich teilweise sogar deutlich niedriger angesetzt, nämlich auf Digoxinspiegel unter 0,5 ng/ml (42) oder sogar unter 0,4 ng/ml (8, s. Tabelle 17, Seite 62).

Verglichen mit anderen Arbeiten liegt der Anteil von Patienten mit einer Serumdigoxinkonzentration über 2,0 ng/ml, d.h. oberhalb des therapeutischen bzw. im toxischen Bereich eher niedrig (s. Tabelle 18, Seite 61). So führt Hess (50) in einer Übersichtsarbeit im Jahre 1981 an, daß die Häufigkeit der Digitalisintoxikationen aus 9 Publikationen der 15 vorausgegangenen Jahre 10 bis 20 % betrage. Im Mittel läge die Intoxikationsrate bei insgesamt 8000 ambulanten wie stationären Patienten bei 14,5 %. Sie liegt also deutlich höher als in der vorliegenden Arbeit, obwohl nicht zwischen ambulanten und stationären Patienten unterschieden wurde.

Seither sind die Intoxikationsrate deutlich zurückgegangen, wofür auch unsere Zahlen ein Beweis sind. Als Ursache kann nur vermutet werden, daß eine breitere Verfügbarkeit von Serumbestimmungen des Digoxin und eine zunehmende Anzahl von Veröffentlichungen über Intoxikationen und Digitalisabsatzstudien zu einer zurückhaltenderen Digitalisdosierung geführt hat. Erst weitere Verlaufsstudien werden darüber Aufschluß geben, ob der Trend zu geringeren Serumdigoxinkonzentrationen und vielleicht auch einer größeren Anzahl von Unterdigitalisierungen anhält.

Darüberhinaus fiel in der vorliegenden Arbeit auf, daß nur 6 von 31 Patienten mit einer Serumdigoxinkonzentration über 2,0 ng/ml, d.h. 19,6 % mit klinischen Intoxikationszeichen reagierten. Das könnte daran liegen, daß sich hinter der Anzahl von 31 Patienten mit einer Serumkonzentration über 2,0 ng/ml auch solche mit falsch hohen Spiegeln verbergen, die bei einer postresorptiven Bestimmung, später als acht Stunden nach der letzten Digoxineinnahme, Spiegel im therapeutischen Bereich gehabt hätten.

Trotz dieses erfreulichen Trends bleibt erschreckend an den hier vorgelegten Zahlen der hohe Anteil von Patienten, die angeblich oder tatsächlich ohne eruierbare aktuelle oder anamnestische Indikation regelmäßig Digitalispräpa-

Tabelle 17:

Häufigkeit von niedrigen, "subtherapeutischen" Serumdigoxinkonzentrationen in der Literatur, zitiert nach Hess (50)

Autor	Jahr	Prozent	n	Serumkonzentration
Henderson et al.	1971	36 %	58	keine Angaben
Carruthers et al.	1974	33 %	100	keine Angaben
Gundert-Remy et al.	1977	50 %	33	< 0,5 ng/ml
Lichey et al.	1977	16 %	145	< 0,6 ng/ml
Landahl et al.	1977	30 %	58	keine Angaben
Larbig et al.	1978	32 %	262	keine Angaben
Johnston, Mc Devitt	1978	44 %	50	< 0,8 ng/ml
Besel K.	1978	51 %	100	< 0,4 ng/ml
Liverpool Therapeutics	1978	41 %	391	< 0,8 ng/ml
Bodem et al.	1979	23 %	446	< 0,8 ng/ml
Häcki et al.	1982	26 %	89	< 0,8 ng/ml

Tabelle 18:

Häufigkeit von Überdigitalisierung in der Literatur, zitiert nach Hess (50), Fasch und Heinz (28)

Autor	Jahr	Prozent	n	Serumkonzentration
Shapiro et al.	1968	18,4 %	441	keine Angaben
Hurwitz et al.	1969	19,3 %	193	keine Angaben
Chapman E.	1971	20,4 %	108	keine Angaben
Howard et al.	1973	15,2 %	86	keine Angaben
Koch und Weser	1974	17,0 %	2425	keine Angaben
Chavaz et al.	1974	7,5 %	106	keine Angaben
Lichey et al.	1972	20,0 %	145	> 2,0 ng/ml
Dobbs und Dobbs	1977	1,2 %	89	keine Angaben
Liverpool Therapeutics	1978	1,8 %	391	> 2,0 ng/ml
Bodem et al.	1979	22,0 %	503	> 2,0 ng/ml
Beller und Smith	1979	24,7 %	93	keine Angaben
Follath et al.	1980	20,0 %	230	> 2,0 ng/ml

rate einnahmen. In unserer Studie waren es 268 von 480 Patienten, d.h. etwa jeder zweite nahm mehr oder weniger regelmäßig seine Digitalismedikation ein, ohne daß zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung in der Klinik eine digitalispflichtige Erkrankung festgestellt oder anamnestisch eruiert werden konnte. Ganz abgesehen von den Kosten ist dies angesichts der geringen therapeutischen Breite der Digitalispräparate ein ernst zu nehmendes therapeutisches Problem, daß nur durch die verbreitete mangelhafte Therapietreue gemildert wird.

Bei der Frage, wo die Gründe für eine leere kardiale Anamnese liegen, stoßen wir zum einen auf eine meist langjährige Digitaliseinnahme, bei der nicht mehr zu erfahren ist, aus welchen Gründen diese einst begonnen wurde. Zum anderen haben wir die Hausärzte nicht zu den Indikationen befragt. Dies schien uns ein zu diffiziles Problem, da wir die Kollegen zur Mitarbeit gewinnen und nicht kritisch nach ihrer Verschreibungspraxis fragen wollten. Grundsätzlich kommen als Ursachen sowohl Fehldiagnosen, wie z.B. fehlgedeutete Beinödeme oder Dyspnoe, ebenso in Betracht wie eine nicht hinterfragte Tradition und nicht bzw. nicht mehr anerkannte Indikationen, wie z.B. die Verordnung von Digitalis vor operativen Eingriffen (die dann nicht mehr abgesetzt wird) oder routinemäßig bei alten Personen.

Es kann nur dringend empfohlen werden, die Indikation für eine längerfristige Digitalismedikation bei jedem Patienten immer wieder erneut zu prüfen, die Patienten besser über den Nutzen und die Risiken ihrer Digitalismedikation aufzuklären und diese - wenn möglich - unter kontrollierten Bedingungen abzusetzen. Wir vermuten, daß dies bei der Hälfte der in dieser Arbeit erfassten Patienten möglich gewesen wäre. Aufgrund äußerst strenger Ausschlusskriterien, die aufgrund ethischer Überlegungen und mit Rücksicht auf die behandelnden Kollegen für den Absetzversuch geboten schienen, konnte dies im Rahmen der vorliegenden Studie nur bei einem kleinen Prozentsatz von Patienten gemacht werden.

F.3. Absetzstudie

F.3.1. PATIENTENAUSWAHL

Daß die Zahl der Patienten, bei denen in dieser Studie die Digitalismedikation abgesetzt wurde, so gering ist, liegt an den strengen Ausschlußkriterien. Bestimmend dafür waren ethische Bedenken, die es unverantwortlich erscheinen liessen, Patienten mit schweren Allgemeinerkrankungen - Malignomen, schweren degenerativen Erkrankungen, arteriellen Verschlußkrankheiten - zusätzlichen Belastungen auszusetzen. Die erforderlichen engmaschigen ambulanten Kontrollen waren für diese Patienten nicht durchführbar bzw. nicht zumutbar. In ähnlicher Weise wurden auch Patienten mit langen Anfahrtswegen und Verdachtsmomenten für mangelhafte Kooperation, z.B. bei psychiatrischen Erkrankungen, nicht für die Absetzstudie berücksichtigt.

Zu den strengen Ausschlußkriterien gehörten selbstverständlich alle Erkrankungen, die eine eindeutige Indikation für eine Digitalismedikation darstellen. Manifeste Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern zählten selbst dann dazu, wenn lediglich anamnestische Hinweise für derartige Erkrankungen eruiert werden konnten. Fleg et al. (30) und Griffith (41) haben auch Patienten in ihre Absetzstudien aufgenommen, die in der Vorgeschichte Phasen akuter Linksherzinsuffizienz aufwiesen, aber aktuell voll kompensiert waren. Nicht ärztliche Überzeugung von der Notwendigkeit der Digitalistherapie, sondern ethische Bedenken hinderten uns daran, derartige Patienten einem Auslaßversuch auszusetzen.

Die Patienten, die in die Absetzstudie aufgenommen wurden, wurden zu engmaschigen ambulanten Kontrollen wieder einbestellt. Die Patienten hatten ständig die Möglichkeit zum telefonischen Kontakt mit dem Klinikarzt. Der Hausarzt wurde ausführlich informiert und bei seinem ausdrücklichen Einverständnis der Auslaßversuch begonnen.

Dieses strenge Regime wird in vergleichbaren Arbeiten nicht dokumentiert. So machen fünf Autoren (24, 30, 33, 53, 62) keine Angabe über das Patientenkollektiv, aus denen sich die Gruppe der Studienpatienten rekrutiert. In anderen Studien wird zwar eine Gesamtzahl genannt (bei Hull und Mackintosh 1430, bei Dobbs und Dobbs 63 Patienten), es existieren in beiden Arbeiten

aber keine dokumentierten Ausschlußkriterien. Lediglich in der Arbeit von Fonrose et al. (33) werden eindeutige Ausschlußkriterien (Herzinsuffizienz, Zustand nach Herzinfarkt, Tachykardien, Cardiomegalie, AV-Block) definiert. In dieser wie auch in allen anderen Arbeiten kommen allerdings keine nicht-kardialen Ausschlußkriterien vor.

F.3.2. VERLAUF DER ABSETZSTUDIE

Insgesamt wurden nur 31 Patienten in die Absetzstudie aufgenommen. Ein Patient setzte sein Digoxinpräparat gar nicht ab. Vier Patienten beendeten die Studie selbständig vorzeitig, d.h. sie nahmen nach 1, 2, 4 bzw. 5 Wochen wieder ihr Digoxinpräparat ein, ohne daß dafür eine objektiv erfassbarer veränderter Befund erhoben werden konnte. Bei keinem dieser Patienten trat eine kardiale Dekompensation oder ein Vorhofflimmern auf.

Bei zwei Patienten, bei denen nach 2 Tagen bzw. nach 3 Monaten Vorhofflimmern auftrat, hat sich der Auslaßversuch als unberechtigt erwiesen. Allerdings sind nachteilige Folgen oder nennenswerte Beschwerden nicht aufgetreten. In beiden Fällen konnte ein regelmäßiger Sinusrhythmus durch erneute Digitalisierung, einmal durch zusätzliche Gabe von Chinidin schnell wieder hergestellt werden. Beide Patienten waren mehr als ein Jahr digitalisiert. Keiner von ihnen hatte in der Vorgeschichte je Vorhofflimmern gehabt. Prinzipiell ist mit absoluten Tachyarrhythmien bei Vorhofflimmern nach Absetzen von Digitalis mit möglichen Folgen, wie akute Herzinsuffizienz und periphere arterielle Embolien, zu rechnen. Dies stellt eine potentiell gefährliche Folge eines Digitalis-auslaßversuches dar.

Bei 24 Patienten konnte die Digitalisierung erfolgreich abgesetzt werden. Die lange Studiendauer von drei Monaten ohne klinische Verschlechterung führte zur Empfehlung an den Hausarzt auch auf Dauer auf eine Digitalisierung der Patienten zu verzichten. Damit konnte die Medikation bei 24 von 26 Patienten (92,3 %) erfolgreich abgesetzt werden.

Über ein erfolgreiches Absetzen bei 94 % der Patienten berichten auch Häcki et al. (48). Sommers et al. (96) konnten bei 18 von 20 Patienten (90 %) ohne Folgen auf eine Digitalisierung verzichten. In anderen Arbeiten mit geringerem Erfolg des Auslaßversuches wird von den Autoren meist die Entwicklung

einer manifesten Linksherzinsuffizienz beschrieben. So berichten Krakauer und Petersen (62) von 23 % der Patienten, die eine Herzinsuffizienz entwickelten. In der Arbeit von Fonrose kam es sogar in etwa der Hälfte (16 von 31) Patienten zu einer kardialen Dekompensation. Ob das nur an dem höheren Durchschnittsalter von 83 Jahren liegt, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. Bei Fleg et al. (30) sowie Gheorghiade und Beller (37) kam es zu keinen messbaren Veränderungen, in der Arbeit von Griffith et al. (41) entwickelte nur einer von 11 Patienten eine Herzinsuffizienz.

Trotz dieses insgesamt hohen Prozentsatzes erfolgreicher Absetzversuche zeigen die wenigen Komplikationen wie Vorhofflimmern und die Entstehung einer manifesten Herzinsuffizienz, daß Absetzstudien oder ein ambulant Absetzen der Digitalismedikation einer engmaschigen klinischen Kontrolle bedürfen. Diese sollte zumindest drei Monate erfolgen, wie der Fall von Vorhofflimmern nach 3 Monaten in der hier vorgelegten Arbeit augenfällig zeigt.

Angesichts der kleinen Anzahl der hier über drei Monate verfolgten Patienten kann angeregt werden, weitere Studien zu konzipieren unter Einbezug eines Teiles auch jener Patienten, die hier wegen Ausschlußkriterien nicht berücksichtigt wurden.

Dies ist nicht zuletzt deswegen nötig, weil eine nicht indizierte Digitalistherapie trotz des niedrigen Preises für Digoxinpräparate erhebliche Kosten durch Folgekosten, wie z.B. die Therapieüberwachung, vor allem aber Gefährdungen der Patienten, z.B. durch Intoxikationen und dadurch notwendige Krankenhausaufnahmen, verursacht.

G. ZUSAMMENFASSUNG

Innerhalb von neun Monaten wurde bei 4.143 Patienten der Medizinischen Poliklinik München die Häufigkeit einer Therapie mit Digitalisglykosiden überprüft. Von ihnen gaben 508 (12,3 %) an, regelmäßig ein Digoxinpräparat einzunehmen. Bei 480 dieser Patienten konnte eine Bestimmung der Serumdigoxinkonzentration durchgeführt werden. Diese ergab in 229 (47,6 %) Fällen eine Konzentration unterhalb des therapeutischen Spiegels von 0,8 ng/ml und in 220 (45,8 %) Fällen einen Wert innerhalb des therapeutischen Spiegels von $\geq 0,8$ bis 2,0 ng/ml. Eine Serumdigoxin-Konzentration über 2,0 ng/ml hatten 31 Patienten. Eine kardiale Erkrankung konnte nur bei 30,1 % der unterdigitalisierten, bei 51,8 % der im therapeutischen Bereich liegenden und bei 64,5 % der oberhalb von 2,0 ng/ml eingestellten Patienten eruiert werden.

Von den 251 Patienten mit einer Serumdigoxinkonzentration $\geq 0,8$ ng/ml waren aufgrund von streng definierten Ausschlusskriterien nur 31 (12,3 %) für eine Absetzstudie geeignet. Von ihnen wollten 5 Patienten nicht auf ihre Digitalismedikation verzichten und nahmen auf eigenen Beschluß, ohne retrospektiv eruierbare Zeichen einer Verschlechterung das Digoxinpräparat wieder ein. Bei den restlichen 26 Patienten trat zweimal ein möglicherweise durch das Absetzen bedingtes Vorhofflimmern auf. Zeichen einer Herzinsuffizienz entwickelten sich bei keinem Patienten innerhalb von 3 Monaten. Lediglich bei zwei Patienten zeigte sich eine röntgenologische Herzvergrößerung, jedoch ohne sonstige klinische Symptome einer Herzinsuffizienz.

Diese Ergebnisse bestätigen die hohe Rate von Digitalisverordnungen in einer deutschen Großstadt. Häufig läßt sich nachträglich keine Indikation nachweisen und bei etwa jedem zweiten Patienten, der angeblich regelmäßig Digoxin einnimmt, werden Serumkonzentrationen im subtherapeutischen Bereich gemessen. Ein Absetzversuch ist bei Patienten im Sinusrhythmus und bei fraglicher Indikation unter engmaschiger Kontrolle gerechtfertigt. Dabei wird man weniger mit dem Auftreten einer Herzinsuffizienz, als vielmehr einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern rechnen müssen.

H. LITERATURVERZEICHNIS

1. Anonymous, A.: Digoxin in sinus rhythm. *Br Med J* (1979) 1103 - 1104
2. Arnold, S.B., Byrd R.C., Meister W., Melmon K., Cheitlin M.D., Bristo W.J.D., Parmley W.W., Chatterjee K.: Long-term digitalis therapy improves left ventricular function in heart. *New Engl J Med* 303 (1980) 1441 - 1448
3. Aronson J.K.: Cardiac glycosides and drugs used in dysrhythmias. Side effects of drugs. *Excerpta medica* 4 (1980)
4. N.N.: Vom Pfeilgift zur Strophantinspritze. *Ärztl. Prax* 15 (1978) 7930
5. Beller G.A., Smith I.W.: Digitalisintoxikation, a prospective study with serum digoxin levels. *New Engl J Med* 284 (1971) 989 - 997
6. Bengt W., Litchfield R.C., Marcus M.L.: Exercise capacity in patients with severe left ventricular dysfunction. *Circ* 61 (1980) 955 - 959
7. Biddle T.H.: Relationship of serum and myocardial concentration to ECG - estimation of digoxin intoxication. *J Clin Pharmacol* (1978) 10 - 15.
8. Besel K.: Digitalistherapie in der Praxis. *Z. Allg. Med.* 54 (1978) 1141 - 1150.
9. Bigger T.H.: The chinidine digoxin interaction. *N Engl J Med* 301 (1978) 779 - 781.
10. N.N.: Digoxin in sinus rhythm. *Br Med J* April (1979)
11. Bodem W., Ochs H.R., Meyer R., Baur M.P.: Prospektive Untersuchung zur Digitalistherapie von Patienten bei der Klinikaufnahme. *Z Kardiol* 68 (1979) 41 - 49
12. Bodem W., Ochs H.R., Meyer R., Baur M.P.: Klinische und pharmakokinetische Untersuchung zur Digitalisintoxikation. *Klin Wschr* 55 (1977) 13 - 21
13. Bodem W., Ochs H.R.: Herzglykoside und Begleitmedikation. *Ärztl. Prax.* 32 (1980) 610
14. Borner K.: Bestimmung von Digoxin im Serum, Radioimmunassay und Enzymassay. *J Clin Chem Clin Biochem* 16 (1978) 335 - 342
15. Carruthers S.G., Kelly J.G., Mc Devitt O.G.: Plasma digoxin concentration in patients on admission to hospital. *Br Heart J* 36 (1974) 707 - 712
16. Cohn K., Selzer A.: Variability of haemodynamic response to acute digitalisation in chronic cardiac failure due to cardiomyopathy and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 35 (1975) 461 - 468
17. Cohn J.N.: Indications for digitalis therapy. A new look. *JAMA* 229 (1974) 1911 - 1914
18. Crawford J.L.: Maintenance digoxin in elderly patients. *Br Med J* (1970) 705 - 706

19. Crawford M.A., Karliner J.S.: Favourable effects of oral maintenance digoxin therapy on left ventricular performance in normal subjects. echocardiographic study. *Am J Cardiol* 38 (1976) 843 - 847
20. Czechanowski B., Baumann R., Ding R., Gundert-Remy U., Harenberg J., Hildebrandt R., von Kaiz-Welle G., Schäfer D.O., Spohr U., Staiger C., Walter E., Yakpo-Wempe C., Weber E.: Verordnungszahlen und unerwünschte Wirkungen von Digitalisglykosiden. *Münch Med Wschr.* 51 (1983) 1199 - 1203
21. Dall J.L.C.: Maintenance digoxin in elderly patients. *Br Med J* 2 (1970) 705 - 706
22. Davidson C., Gibson D.: Clinical significance of positive inotropic action of digoxin in patients with left ventricular disease. *Br Heart J* 35 (1973) 970 - 976
23. Dobbs S.M., Kenyon W.J., Dobbs R.J.: Maintenance digoxin after an episode of heart failure. Placebo controlled trial in outpatients. *Br Med J* 1 (1977) 749 - 752
24. Dobbs R.J., Dobbs S.M.: Maintenance digoxin after an episode of heart failure. *Br Med J* 2 (1977) 552
25. Dubouloz: Arrêt du traitement Digitalique chronique dans une population âgée ambulatoire. *Act. Geront.* 9 (1979) 119 - 123
26. Doering W., König E.: Anstieg der Digoxinkonzentration im Serum unter Chinidinmedikation. *Med Klin* 73 (1978) 119 - 123
27. Erdmann E.: Effect of some pteridine compounds on the APP-ase and on the cardiac glycoside receptor. *Drug research* 28 (1978) 298 - 299
28. Flasch C.J., Heinz N.: Digoxin: Was beeinflusst den Plasmaspiegel? *Ärztl. Prax.* 30 (1980) 1063
29. Fleg J.L., Gottlieb S.H.: Is digitalis really useful in the therapy of chronic congestive heart failure? *Circulation Suppl.* 2 (1979) 59 - 60.
30. Fleg J.L., Gottlieb S.H., Lakatta E.G.: Is digoxin really important in treatment of compensated heart failure. A placebo-controlled crossover trial in patients with sinus rhythm. *Am J. Med* 73 (1982) 244 - 250
31. Follath F., Roth M.: Bedeutung der Serumkonzentration bei der Diagnose einer Digitalisintoxikation. *Cardiol.* 65 (1980) Suppl. 1, 9 - 12.
32. Follath F.: Digitalistherapie beim alten Menschen. *Fortschr Med* 100 (1982) 31 - 32
33. Fonrose H.A., Ahlbaum A., Bugatch E., Cohen M., Genovese C., Kelly J.: The efficiance of digitalis withdrawal in an institutional aged population. *J Am Geriatr Soc* 22 (1974) 208 - 211.
34. Friebel H.: Arzneimittelverbrauch, ein Vergleich der Verbrauchssituation in einigen europäischen Ländern. *Dtsch. Apoth. Ztg.* 122 (1982) 815 - 818

35. Gates J.: Cerebrospinal fluid digoxin concentration in humans. *J Clin Pharmacol* (1978) 16 - 22
36. Gehrke A.: Digitalisierung nur noch mit Computerhilfe? *Ärzt. Prax.* 30 (1978) 3001
37. Gheorghiade M., Beller G.A.: Effects of discontinuing maintenance digoxin therapy in patients with ischemic heart disease and congestive heart failure in sinus rhythm. *Am J Cardiol* 51 (1983) 1243 - 2150
38. Gold H., Greiner T.: Effect of digitalis and diuretics on external dyspnoe. *JAMA* 169 (1979) 109 - 291
39. Greenblatt D.J., Dulme D.W., Koch-Weser J., Smith T.W.: Intravenous digoxin as a bioavailability standard: slow infusion or rapid injection? *J Clin Pharmacol Ther* 15 (1974) 510
40. Greenblatt D.J., Smith T.W., Koch-Weser J.: Bioavailability of drugs: The digoxin dilemma. *Clin Pharmacokinet* 1 (1976) 36
41. Griffith B.E., Penny W.J., Lewis M.J., Handerson A.H.: Maintenance of the inotropic effect of digoxin on long-term treatment. *Br Med J* (1982) 284
42. Gundert-Remy U., Remy C., Weber E.: Serum digoxin levels in patients of a general practice in Germany. *J clin Pharmacol* 10 (1976) 97 - 100
43. Guz A., Haffie D.: The use of digitalis glycosides in sinus rhythm. *Clin Sci* 55 (1978) 417 - 421
44. Haasis R., Larbig D.: Serumglykosidkonzentration und Digitalisintoxikationen. *Dtsch Med Wschr* 100 (1975) 1768 - 1775
45. Haffie D., Purcell D., Mitchell-Heggs P.P., Guz A.: The clinical value of digoxin in patients with heart failure and sinus rhythm. *Q J Med.* 47 (1978) 401 - 419
46. Haffie D.: Strengthening the heart beat. *Br Med J* 21 (1979), 160
47. Haasis R.: Indikationen und Kontraindikationen für eine Therapie mit Herzglykosiden. *Fortschr Med* 100 (1982) 31 - 32
48. Häcki M.A., Angehrn W., Cavegn H.R., Brändi D.: Zur Langzeittherapie älterer Patienten, ist die Mehrzahl unnötig digitalisiert? *Schweiz Med Wochenschr* 112 (1982) 1888 - 1891
49. Hamer J.: The paradox lack of the efficiency of digitalis in congestive heart failure with sinus rhythm. *Br J Clin Pharmacol* 8 (1979) 109 - 113
50. Hess T.: Unterdosierung und Überdosierung von Digitalis. *Schweiz Med Wschr* 111 (1981) 455
51. Hoffman B.F., Bigger J.Th.: Digitalis and allied cardiac glycosides. In: Goodman, Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. 6. ed. (1980) 729 - 761
52. Holt, Williamson, Volans: Digoxin measurements in general practice. *Br J Clin Pharmacol* 4 (1977) 321- 326

53. Hull S.M., Mackintosh A.: Discontinuation of maintenance digoxin therapy in general practice. *Lancet* 2 (1977) 1054 - 1055
54. Hutcheon D., Nemeth E., Quinlan D.: The role of furosemide alone and in combination with digoxin in the relief of symptoms of congestive heart failure. *J Clin Pharmacol* 20 (1980) 59 - 68
55. Johnston G.D., Kelly J.G., Mc Devitt: Do patients take digoxin? *Br Heart J* 40 (1978) 1 - 7
56. Johnston G.D., Mc Devitt D.G.: Digoxin compliance in patients from general practice. *Br J Clin Pharmacol* 6 (1978) 339 - 343
57. Johnston G.D., Mc Devitt D.G.: Is maintenance digoxin necessary in patients with sinus rhythm? *Lancet* (1979) 567 - 570.
58. Keller F., Schwarz A., Offermann G., Molzahn M., Distler A., Kreutz G., Weinmann J., Von Leitner E.R., Vöhringer H.F.: Digitalis - Auslassversuch bei Hämodialyse - Patienten. *Dtsch Med Wschr* (1984) 290 - 294
59. Kochsiejek K., Larbig D., Haasis R.: Klinik und Therapie der Digitalisintoxikation. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 83 (1977) 99
60. Koenig W.F.: Glykosidtherapie bei der latenten Herzinsuffizienz - Belastungsinsuffizienz- unter besonderer Berücksichtigung des Altersherzens. *Arch f Kreislaufforsch* 43 (1964) 86 - 116
61. Koenig W.F., Keil U., Stieber J., Döring A., Pöppel S.J., Mraz W.: Zur Epidemiologie der Digitalismedikation. Ergebnisse der Münchener Blutdruckstudie. *Dtsch Med Wschr* 109 (1984) 412 - 418
62. Krakauer R., Petersen B.: The effect of discontinuing maintenance digoxin therapy, a study of elderly cardiac patients in sinus rhythm. *Dan Med Bull* 26 (1979) 10 - 13
63. Kramer, P.: Digitalis pharmacokinetics and therapy with respect to impaired renal function. *Klin Wschr* 55 (1977) 1 -11
64. Kleimann J.H., Ingels N.B.: Left ventricular dynamics during long- term digoxin treatment in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2309 (1978) 41, 937 - 942
65. N.N.: Treatments for heart failure, stimulation or unloading? *Lancet* (1979) 13
66. N.N.: Digoxin, more problems than solutions. *Lancet* Dec. 16 (1978)
67. Landahl S., Lindblad B., Roupe S., Steen B., Svanborg A.: Digitalis therapy in a seventy year old population. *Acta Med Scand.* 202 (1977) 437 - 438
68. Lee D.C.S., Johnston R.A., Bingham J.B., Leahy M., Dinsmore R.E., Goroll A.H., Newell J.B., Strauss H.W., Haber E.: Heart failure in outpatients: a randomized trial of digitalis versus placebo. *N Engl J Med* 306 (1982) 699 -705
69. Lee D.C.S., Johnson R.A.: Digitalis versus placebo in outpatients with heart failure. *Circulation* 62 (1980) 325

70. Lemberg L.: Digitalis in congestive heart failure. Arch Intern Med 138 (1978) 451 - 452
71. Lichey J., Schröder R., Rietbrock N.: Aktuelle Plasmadigoxinkonzentration von Patienten bei Krankenhausaufnahme. Dtsch Med Wschr 102 (1977) 1056 - 1060
72. Lindenbaum J., Mellow M.H., Blackstone M.D., Butler V.P.: Variations in biologic availability of digoxin from four preparations. New Engl J Med 9 (1971) 1344 - 1347
73. Liverpool Therapeutics Group: Use of digitalis in general practice. Brit Med J 2 (1978) 673 - 675
74. Meister W.: Digitalis absetzen? Münch Med Wschr 126 (1983) 161 - 162
75. Miller, Russel R.: Hospital admission due to adverse drug reactions. Arch Intern Med 134 (1974) 219 - 223
76. Moss A.J., Davis H.T.: Digitalis associated cardiac mortality after myocardial infarction. Circulation 64 (1981) 1150 - 1156
77. Müller H., Bräuer H., Förster G., Reinhardt M.: Digoxinbestimmung mit Enzymassay und Radioimmunassay. Klin Wochenschr 56 (1978) 493 - 496
78. Murray R.G.A., Tweddel C., Martin W., Pearson D., Hutton I., Lawrie T.D.: Evaluation of digitalis in cardiac failure. Br Med J 284 (1982) 1526 - 1528
79. Mulrow C.D., Feussner J.R., Valez R.: Reevaluation of digitalis efficiency. A new light on an old leaf. Ann Intern Med 101 (1984) 113 - 117
80. Ochs H.R., Bodem G.: Alternativen zur Digitalistherapie. Dtsch Med Wschr 106 (1981) 583
81. Ochs H.R., Greenblatt D.J., Harmatz J.S., Bodem G., Dengler H.J.: Clinical implications of serum digoxin concentrations. Klin Wochenschr 59 (1981) 501 - 507
82. Ochs H.R., Otten H., Bodem G.: Digoxin induzierte Veränderungen des Belastungs-EKGs in Relation zur Digoxinkonzentration. Klin Wschr 57 (1979) 161 - 168
83. Ohnhaus E., Vozeh S., Nuesch E.: Absolute bio-availability of digoxin in chronic renal failure. Clin Nephrol 11 (1979) 302 - 306
84. Ohnhaus E., Spring P., Dettli L.: Eliminationskinetik und Dosierung von Digoxin bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Dtsch Med Wschr 99 (1974) 1797 - 1803
85. Pierach C.A., Baur H.r.: Ist die Dauerbehandlung mit Digitalis sinnvoll? Dtsch Med Wschr 104 (1979) 1251 - 1252
86. O'Rourke A., Henning H., Porter: Favourable effects of orally administered digoxin on left heart size and ventricular wall motion in patients with previous myocardial infarction. Am J Cardiol 37 (1976) 705 - 715

87. Rabkin S.W., Grupp G.: A two compartment open model for digoxin pharmacokinetics in patients receiving a wide range of digoxin doses. *Acta Cardiol* 15 (1975) 343 - 351
88. Rader B.R., Smith W.W., Berger A.R., Eichna L.W.: Comparison of the hemodynamic effects of mercurial diuretics and digitalis in congestive heart failure. *Circulation* 29 (1964) 328 - 345
89. Rogen A.S.: Maintenance treatment with digitalis. *Br Med J* 1(1943) 694
90. Ryan Th.J., Kent R.: The effect of digitalis on survival in high risk patients with coronary artery disease. The coronary artery study (CASS). *Circulation* 67 (1983) 735 - 742
91. Schick D., Scheller J.: Current concepts of therapy with digitalis glycosides. *Am Heart J* 87 (1974) 253 - 258
92. Schüren K.P., Rietbrock N.: Digitalisbehandlung in Deutschland. Beispiel einer unkritischen Arzneimittelerordnung. *Dtsch Med Wschr* 107 (1982) 1935 - 1938
93. Seller A.: Long- term digitalis therapy in heart failure. *N Engl J Med* 307 (1982) 1043
94. Selzer A., Malmberg R.: Hemodynamic effects of digoxin in latent cardiac failure. *Circulation* 25 (1962)
95. Sokolow M., Weinberg H.: Digitalis in the prevention of recurrent cardiac failure in patients with sinus rhythm. *Ann. Int. Med.* 16 (1942) 427 - 437
96. Sommers K., Reitz C.J., Koch Z., Avenant J.C.: Digoxin withdrawal in patients with sinus rhythm. *South Afric J* 60 (1981) 239 - 240
97. Smith Th.W., Haber E.: Digoxin intoxication, relation of clinical presentation to serum digoxin concentration. *J Clin Invest* 49 (1970) 2377
98. Starr J., Luchy R.J.: Blind study on the action of digitoxin on elderly woman. *Am Heart J* 78 (1969) 740 - 51
99. Taggart A.J., Johnston G.D., Mc Devitt D.G.: Digoxin withdrawal after cardiac failure in patients with sinus rhythm. *J Cardiovasc Pharmacol* 5 (1983) 229 - 234
100. Tobin J.R.: The treatment of congestive heart failure, digitalis are still the primary mode of therapy. *Arch Intern Med* 138 (1978) 453 - 454
101. Transparenztelegramm (1979) 112
102. Waldorf, Stig, Buch J.: Serum digoxin and empiric methods in identification of digitoxicity. *Clin Pharmacol Ther* 23 (1978) 19 - 24
103. Weintraub M., Au W.Y.W., Lasagna L.: Compliance as a determinant of serum digoxin concentration. *JAMA* 224 (1973) 481 - 485
104. Weiss: Medikamentenverschreibung bei Patienten mit überstandenen Herzinfarkt. *Verh dtsch Ges Inn Med* 89 (1983) 597 - 600

105. Weissler A.M., Harris W.S., Schoenfeld C.: Systolic time intervals in heart failure in man. *Circulation* 37 (1968) 149 - 159
106. Withering W.: An account of the foxglove and some of its medical uses. In Robinson C.G., London (1785), reprinted in *Med. Class.* 2 (1937) 305 - 443

Danksagung

Ich danke sehr herzlich Herrn Prof. Dr. Holzgreve für die Überlassung des Themas, für seine freundliche Unterstützung während meiner Arbeit und die Ratschläge und Hinweise bei der Korrektur.

Mein Dank gilt auch Herrn Priv. Doz.Dr. M. Middeke für die Hilfe bei der Durchführung der Studie und Herrn Priv. Doz. B. Meister für die geduldige Unterstützung.

Lebenslauf

- 16.6.54 * Geburt in Witten an der Ruhr
 Vater: Horst Krüger - Rechtsanwalt
 Mutter: Ruth Krüger, geb. Gallade - Hausfrau
- Ostern 1961 Einschulung in Witten
- 18.5.73 Abitur am Ruhrgymnasium Witten
- WS 73/74 Medizinstudium an der Ruhruniversität in Bochum
- 26.4.76 Ärztliche Vorprüfung
- WS 76/77 Studium am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München
- 1977 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 1979 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 25.4.80 Ärztliche Prüfung
- 27.6.80 Approbation als Arzt
- 8.80 -11.81 Zivildienstleistender Arzt an der Medizinischen Poliklinik der Ludwig - Maximilians - Universität vom 1.8.80 - 30.11.81
- 3.82 Praxisvertretungen in Allgemeinpraxen
- Seit Juli 82 Angestellter im Öffentlichen Dienst als Assistenzarzt, bis August 1984 im städtischen Krankenhaus Neuperlach in der Internen Medizin, von September 84 bis Juni 86 im städtischen Krankenhaus Bogenhausen in der Abteilung für Psychotherapie und Psychosomatik, seit Juli 86 in der kardiologischen Abteilung im städtischen Krankenhaus Neuperlach.

